Beiträge

zur Kenntnis der Bestandteile und Wirkungen des Adonis vernalis

Experimenteller Teil.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität zu Rostock

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

J. M. Fuckelmann
aus Ackermann in Russland.

Rostock 1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Herr Prof. Dr. Kobert.

Im Nachstehenden will ich zunächst kurz im voraus mitteilen, was ich schliesslich über die Darstellungsweise und die Eigenschaften der wirksamen Substanzen des Adonis vernalis als Endresultat festgestellt habe. Zum besseren Verständnis aller einzelnen Manipulationen und Versuche ist dies wünschenswert.

Als Ausgangspunkt diente meist das Fluidextrakt; jedoch kann ohne weiteres nach diesen Angaben auch das trockne Extrakt sowie die Droge selbst verarbeitet werden. Das Fluidextrakt wird mit Natriumkarbonat genau neutralisiert, da es an sich sauer reagiert. Beim Gewinnen aus dem Kraute direkt ist dies dreimal mit fünffacher Menge Wasser aufzukochen und ebenfalls so viel Natriumkarbonat zuzufügen, dass das Dekokt nicht mehr sauer reagiert, sondern neutral. Die vereinigten drei neutralen Dekokte sind wie das Fluidextrakt mit gesättigter Lösung von neutralem essigsaurem Blei (also mit Bleizucker) auszufällen und dann noch ein kleiner Ueberschuss des Fällungsmittels hinzuzufügen. Der voluminöse neutrale Bleiniederschlag wird mit Wasser, welches Spuren von Bleiacetat enthält, ausgewaschen, bis das Filtrat keine Zuckerreaktion mit Fehlingscher Lösung gibt. Da der Niederschlag keine wirksamen Stoffe enthält, ist er wegzuwerfen. Höchstens kann er zur Vorsicht zuletzt

noch einmal mit etwas Alkohol nachgewaschen werden, wodurch die letzten mechanisch darin zurückgehaltenen Adonidin-Mengen sicher in Lösung gehen. Das alkoholische Filtrat ist mit dem wässerigen zu vereinigen. Es muss von neutraler oder ganz schwach alkalischer Reaktion sein. Es wird durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleit. Der sich bildende Schwefelbleiniederschlag reisst die eine wirksame Komponente des Handels-Adonidins von Merck, welche ich Adonidinsäure nennen will, mit nieder. Sie wird dem mit Wasser gewaschenen Schwefelbleiniederschlag durch Auskochen mit Alkohol entzogen, und durch Verdunsten des Alkohols gewonnen. Eine zweite Darstellungsweise der Adonidinsäure wird unten noch besprochen. Das Filtrat vom Schwefelbleiniederschlag sieht sehr hell aus und enthält von den Gerbsäuremengen des Dekoktes und des Fluidextraktes nichts mehr, da das Blei die Gerbstoffe quantitativ niedergeschlagen hat. Ebenso sind auch die Phosphate und Sulfate zumeist in dem Bleiniederschlag geblieben. Dagegen ist dieses Filtrat des Schwefelwasserstoffniederschlags zuckerhaltig und reduziert deshalb Fehlingsche Lösung. Es enthält ferner die Gesamtmenge der im essigsauren Blei enthalten gewesenen Essigsäure und reagiert dadurch intensiv sauer. Diese saure Reaktion hat zur Folge, dass die in saurem Wasser unlösliche Adonidinsäure beim Einleiten von Schwefelwasserstoff mit dem Schwefelblei ausgefallen ist. Da sie jedoch in Wasser, welches reichliche Mengen von Mineralsäuren enthält, noch unlöslicher ist, so lässt sich unter Umständen aus dem essigsauren Filtrat durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure noch eine kleine Menge Adonidinsäure ausfällen. Es wird daher unser Filtrat jetzt mit verdünnter Schwefelsäure reichlich versetzt und 24 Stunden sich selbst überlassen. Sollte dabei eine Trübung eingetreten sein, so ist von dieser abzugiessen resp. zu filtrieren und der Niederschlag mit Wasser zu waschen. Die ausgeschiedene Substanz ist, falls alles Blei entfernt worden war, ein Rest von Adonidinsäure. Das klare schwefelsäure- und essigsäurehaltige Filtrat wird mit Phosphorwolframsäure ausgefällt und nach 24 Stunden filtriert. Der dabei entstandene Phosphorwolframniederschlag enthält ein neutrales Glykosid. Er wird auf dem Filter gesammelt, mit schwefelsaurem Wasser gewaschen und sodann noch feucht mit Baryumhydroxyd in Substanz zum Brei verrieben, wobei das Adonidin frei wird, und durch Alkohol von dem überschüssigen

Barythydrat und dem phosphorwolframsauren Baryt getrennt. Der meist durch Spuren von Baryum alkalisch reagierende alkoholische Auszug wird mit einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, die Trübung vom schwefelsauren Baryt abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung des Alkohols eingedampft, wobei das neutrale Adonidin in Substanz hinterbleibt. Die Adonidinsäure kann aus dem Filtrat der Fällung, welche neutrales Bleiacetat liefert, auch dadurch gewonnen werden, dass man diese Bleiacetat enthaltende Flüssigkeit auch noch mit Bleiessig im Ueberschuss versetzt. Man bekommt eine voluminöse Fällung von adonidinsaurem Blei. Beim Zersetzen des Niederschlags mittelst H_2S heftet sich die Adonidinsäure wie bei dem obigen Verfahren an das Bleisulfid und muss diesem durch Auskochen mit Alkohol entzogen werden.

Da das Entbleien mit Schwefelwasserstoff seine Schwierigkeiten für den Fabrikbetrieb bietet, so sei bemerkt, dass für Fabrikdarstellung das Entbleien auch durch Schwefelsäure vorgenommen werden kann, wobei die Adonidinsäure sich mit dem schwefelsauren Blei niederschlägt und diesem wie oben durch Auskochen mit Alkohol entzogen werden kann. Allerdings ist diese Fällung nicht so vollständig wie die durch Schwefelblei.

Das aus dem Filtrate der Bleifällung gewonnene neutrale Adonidin ist, falls das Blei mittelst H_2SO_4 entfernt worden ist, meist weniger rein, als wenn man Schwefelwasserstoff zur Entfernung des Bleis angewandt hat, da das sich bildende Schwefelblei ein ausgezeichnetes Entfärbungsmittel ist. Adonidinsäure und neutrales Adonidin besitzen beide die charakteristische Herzwirkung, wie die Digitalis sie hat. Beide scheinen ferner in konzentrierter Form hämolytisch zu wirken.

Da die Adonidinsäure nur als Natronsalz in Wasser leicht löslich ist, muss bei der Herstellung des Dekoktes der Pflanze die saure Reaktion, welche allen Pflanzenteilen von Natur zukommt, durch Soda abgestumpft werden. Säuert man eine Lösung des adonidinsauren Natrons mit Schwefelsäure oder mit Salzsäure an, so fällt fast die Gesamtmenge der Säure aus. Sehr stark fällend wirkt auf Adonidinsäure auch Bromwasser.

Das neutrale Adonidin ist im Wasser löslich, selbst wenn Säuren vorhanden sind. Es fällt daher beim Ansäuren nicht aus.

Das Mercksche Handelspräparat „Adonidin“ ist Adonidinsäure + neutrales Adonidin.

In heissem Alkohol sind neutrales Adonidin und Adonidinsäure gut löslich, in kaltem weniger gut; in Aether sind beide unlöslich.

Chemische Reaktionen.

I. Das neutrale Adonidin gibt in wässriger Lösung beim Unterschichten mit konz. Schwefelsäure eine prachtvolle rote Grenzschicht und beim Durchschütteln und sofortigem Kühlen des Reagenzglases in kaltem Wasser nimmt das ganze Gemisch eine prachtvolle rosa bis kirschrote Färbung an, und das Spektroskop zeigt einen scharfen Absorptionsstreifen im gelben und grünen Teile des Spektrums. Dieser liegt bei 604—552,5 und hat sein Maximum der Verdunklung bei 573,5.

Die Adonidinsäure zeigt bei derselben Reaktion eine rotbraune Färbung. Vor dem Spektroskop sieht man ein Absorptionsband bei 600—559; das Maximum der Verdunklung liegt bei 573,5.

II. Beide Substanzen zeigen ferner noch eine Reaktion mit den beiden Kilianischen Reaktiven, welche zum Nachweis des Digitalins und Digitoxins dienen. Es sind dies 1. Eisessig, welcher eine kleine Menge Ferrisulfat enthält, und 2. konz. Schwefelsäure, die ebenfalls etwas Eisenoxydsulfat enthält. Man löst die zu prüfende Substanz in minimaler Menge in Reaktiv No. 1 und unterschichtet diese Lösung mit Reaktiv No. 2. An der Berührungsstelle tritt, falls eins unserer beiden Glykoside vorhanden ist, eine farbige Zone auf, welche nach oben hin grün oder grünblau und nach unten hin rot oder rotbraun ist.

III. Mischt man einen Tropfen Eisenchlorid mit einer frisch hergestellten Lösung einiger Körnchen von Ferricyankalium (rotes Blutlaugensalz) in H_2O, so erhält man eine bräunlichgelbe Flüssigkeit. Einige Tropfen derselben werden durch einen Tropfen selbst sehr verdünnter zuckerfreier Lösungen unserer Substanzen sofort ins grüne und dann ins blaue verfärbt. Diese Reaktion beruht auf der reduzierenden Wirkung unserer beiden Substanzen. Durch diese entsteht sowohl Turnbullblau als Berliner Blau, indem sowohl ein Teil des Eisenchlorids als des roten Blutlaugensalz reduziert wird.

IV. Beide Substanzen sind Glykoside, d. h. nach längerem Zerkochen im Wasserbade mit verdünnten Mineralsäuren geben sie Zucker ab, welcher Fehlingsche Lösung reduziert, während beide Substanzen an sich, d. h. vor dem Zerkochen keine Zuckerreaktion geben.

V. Beide Substanzen fallen aus wässriger Lösung bei Zusatz von Phosphormolybdänsäure und einem Tropfen Mineralsäure aus.

VI. Phosphorwolframsäure verhält sich analog, gibt aber keine so gute Fällung wie Phosphormolybdänsäure. Bei 1 : 1000 wirkt Phosphorwolframsäure auf Adonidin nicht mehr, die andere Säure aber wohl noch.

VII. Ferd. Mayers Reagens, d. h. Quecksilberjodidjodkalium + etwas Mineralsäure fällt das Adonidin nur aus Lösungen aus, die mindestens einprozentig sind. Empfindlich ist dieses Reagens ja nur für Alkaloide.

VIII. Kaliumwismutjodid (Modifikation von Kraut) gibt einen braunen Niederschlag ohne Ansäuern. Noch besser ist die Modifikation von Dragendorff. Letztere wirkt noch bei 1 : 1000 fällend.

IX. Kaliumpermanganat-Lösung wird unter Reduktion entfärbt selbst von Lösungen beider Substanzen 1 : 1000.

X. Bromwasser ergibt einen flockigen Niederschlag mit beiden. Diese wichtige Reaktion tritt noch ein bei 1 : 1000

XI. Neutrales Bleiacetat wirkt weder auf Adonidin noch auf die Adonidinsäure fällend.

XII. Bleiessig fällt dagegen die Adonidinsäure voluminös.

XIII. Triacetat des Bleis fällt beide Stoffe.

Von negativen Reaktionen nenne ich z. B.:

I. Goldchlorid wird von beiden Stoffen nicht reduziert, auch nicht in der Hitze.

II. Salpetersaures Silber + NH_3 wird auch beim Erhitzen nicht reduziert.

III. Millons Reagens (salpetersaures Quecksilberoxyd + KNO_2) gibt keine Rötung.

IV. Lugolsche Lösung ergibt negative Resultate.

V. Pikrinsäure, Silicowolframsäure und Kaliumcadmiumjodid fällen das Adonidin nicht.

Man kann den Gang der Darstellung durch folgendes Schema versinnbildlichen:

Frisches Kraut.

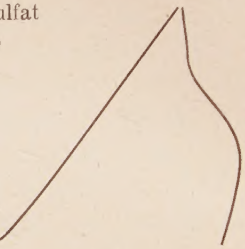
Fluidextrakt

(Niederschlag durch neutrales Bleiacetat wegzuwerfen!) — Filtrat des neutralen Bleiacetatniederschlages.

Niederschlag durch Zusatz von Bleiessig: adonidinsaures Blei; mit H_2S behandelt liefert es Bleisulfid + anhaftende Adonidinsäure. Auskochen mit Alkohol liefert — Filtrat des Bleiessigniederschlags.

(im Niederschlag Bleisulfid wegzuwerfen!) — In Lösung geht freie Adonidinsäure, die durch Verdunsten oder Aetherfällung gewonnen wird

(Niederschlag durch H_2SO_4 in Ueberschuss: Bleisulfat wegzuwerfen!) — Filtrat von der H_2SO_4-Fällung



Fällung mit Phosphormolybdänsäure: Adonidinphosphomolybdat. Dieses wird mit $Ba(OH)_2$ verrieben und mit Alkohol extrahiert — (Filtrat der Phosphormolybdänfällung: wegzuwerfen!)

(Niederschlag ist Bleisulfat + Baryumphosphomolybdat. Wegzuwerfen!) — Filtrat ist freies Adonidin + Spuren v. $Ba(OH)_2$ Nach Neutralisieren mit H_2SO_4 eindampfen.

(Im Wasser unlöslich: Baryumsulfat. Wegzuwerfen!) — In Wasser löslich: reines neutrales Adonidin.

Ueber die Trennung von Adonidinsäure und neutralem Adonidin mittelst Bromwasser sei auf S. 382 verwiesen.

I. Eigene Versuche der Darstellung und Prüfung der wirksamen Substanzen aus dem Fluidextrakt der frischen Pflanze.

Es wurden immer kleine Quantitäten des Fluidextraktes auf einmal in Angriff genommen und auf verschiedene Weise verarbeitet.

Ich berichte darüber in der Reihenfolge, wie ich die Versuche vorgenommen habe. Zunächst natürlich muss ich über die Darstellung des Fluidextraktes selbst, welches zu allen Versuchen dieses Kapitels diente, berichten.

1 kg des frischen Krautes, enthaltend 75 % Wasser, wurde mit dem Wiegemesser so fein wie möglich geschnitten, mit 350 g 60 %igen Alkohols im Mörser zerstossen und gleichmässig vermengt. Nach dem Zerstossen mit Alkohol 3 Stunden in geschlossenem Gefässe stehen gelassen, im Perkolator eingepackt, 24 Stunden unter 60 % Alkohol in Ruhe stehen gelassen und dann durch Verdrängen ausgezogen. Die ersten 850 g Perkolat wurden bei Seite gestellt. Der Rest des Perkolats wurde im Vakuum bis auf ca. 100 g eingedampft, und dann mit dem ersten Teil (den 850 g) vereinigt, nach einigen Tagen ruhigen Stehens das Ganze filtriert und sodann auf 1000 g verdünnt. 1 ccm dieses Fluidextrakts entspricht also 1 g frischem Kraut.

Etwa 10 ccm Extr. Adonidis vernalis fl. aus dem frischen Kraut, mit Wasser versetzt, lösten sich vollständig; es scheint, dass keine Fette und Harze anwesend sind. Die Flüssigkeit wird mit Bleizucker im Ueberschuss versetzt; nach dem Filtrieren ist sie ziemlich hell und klar geworden. Der Rest von Farbstoff wird durch H_2S mit dem Blei entfernt und so eine Flüssigkeit dargestellt, welche die wirksamen Glykoside enthält, falls sie nicht durch das neutrale Bleiacetat ausgefällt worden sind. Diese fast farblose bleifreie Lösung, welche, wie wir sehen werden, durch den Froschversuch als wirksam erkannt wird, gibt mit Fehlingscher Lösung Zucker-Reaktion, ist also zuckerhaltig. Dieselbe Lösung mit HCl und Ferd. Mayers Reagenz versetzt, gibt keinen Niederschlag, woraus hervorgeht, dass sie kein Alkaloid enthält, sondern dass das Wirksame ein Glykosid sein muss. 1 ccm, entsprechend 1/4 ccm des gereinigten Extrakts, gibt mit Kiliani noch eben eine Reaktion; mit einigen Tropfen HCl und etwas Phosphormolybdänsäure gibt es einen Niederschlag. Folglich ist das Glykosid durch Phosphormolybdänsäure fällbar. Ich lasse einige physiologische Versuche folgen, zu denen die in vorstehender Weise gewonnene Flüssigkeit im neutralisierten Zustande verwendet wurde. 1 ccm entspricht ungefähr 1 g der frischen Droge.

Blutversuche.

Da viele Substanzen der Digitalisgruppe eine haemolytische Wirkung haben und da in der Literatur über Blutwirkung des Adonidin nichts gesagt ist, werden eigene Versuche mit der Glykosidlösung angestellt.

Bei 1 % Kaninchenblutkochsalzmischung trat mit dieser Lösung, wenn sie mit etwas Kochsalz versetzt wurde, keine haemolytische Wirkung ein, wenn 1—5 ccm davon zu 5 ccm der Blutkochsalzmischung gesetzt wurden. Eine stark haemolytische Wirkung kommt unserer Lösung also nicht zu.

Tierversuche.

I. Versuch.

8. VII. 10.	5^{00} h.	Esculenta von 45 g erhält 1 ccm Gift in den dorsalen Lymphsack.
9. VII. 10.		Tier in charakteristischer Streckstellung tot aufgefunden, Herzkammer exquisit systolisch.

II. Versuch.

8. VII. 10.	5^{00} h.	Eine Kröte von 55 g erhält 1 ccm Gift in den dorsalen Lymphsack.
9. VII. 10.		Tier bleibt gesund.

III. Versuch.

11. VII. 10.	4^{40} h.	Temporaria von 40 g erhält $^1/_2$ ccm Gift in den dorsalen Lymphsack.
	4^{50} h.	Partielle Lähmung.
	4^{55} h.	Rückenlage.
	5^{10} h.	Tot, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Mit Hülfe der Tierversuche ist dargetan, dass durch neutrales Bleiacetat das Wirksame aus dem Fluidextrakt nicht ausgefällt wird. Folglich kann man mit dieser Methode aus dem Fluidextrakt färbende und verunreinigte Substanzen wegschaffen und erhält eine fast farblose Flüssigkeit, die sowohl die chemische Reaktion der Glykoside, als auch die spezifische Reaktion der Substanzen der Digitalingruppe auf das Herz des Frosches ausübt. Da Kröten von solchen Substanzen hundertmal mehr als Frösche vertragen, hat unsere Kröte eine Dose vertragen, welche zwei Frösche getötet haben würde.

10 ccm Extr. Adonidis vern. fl. aus dem frischen Kraut werden mit 1 ccm verd. HCl versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Phosphorwolframsäure ausgefällt. Der voluminöse Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt und mit etwas HCl-Wasser ausgewaschen und dann geprüft, ob sich die wirksame Substanz im Filtrat oder im Niederschlag befindet. Im Filtrat ist gar nichts. Der Niederschlag wird mit $Ba(OH)_2$ zersetzt, Alkohol zugegossen und filtriert. Das durch Nachwaschen mit Alkohol auf 10 ccm gebrachte Filtrat wird durch H_2SO_4 von Baryt und durch Erhitzen

vom Alkohol befreit, mit Wasser wieder auf 10 ccm gebracht und neutralisiert. Chemische Reaktion in dieser Flüssigkeit für ein Glykosid stark positiv; d. h. beim Zerkochen der an sich auf Fehlingsche Lösung nicht reagierenden Substanz trat Abspaltung von Zucker ein.

Tierversuch.

13. VII. 10. 6^{15} h. Temporaria von 40 g erhält 1 ccm der Lösung in den dorsalen Lymphsack.
14. VII. 10. Tier tot aufgefunden, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Durch Phosphorwolframsäure lässt sich aus der mit Salzsäure angesäuerten und filtrierten Lösung des Fluidextraktes ein wirksames Glykosid fällen.

Ein Gemisch aus 50 ccm Fluidextrakt + 10 ccm Wasser wird mit 20 ccm konz. neutr. Bleizuckerlösung versetzt und filtriert. Der Niederschlag wird mit etwas Wasser gewaschen, dann in Wasser suspendiert und mit H_2S durchströmt und der entstehende schwarze Niederschlag (No. I) abfiltriert. Das Filtrat (F) wird ebenfalls mit H_2S durchströmt, wobei ebenfalls ein schwarzer Niederschlag (No. II) entsteht. Das Filtrat davon, von dem noch die Rede sein wird, sei als FF bezeichnet. Bleiniederschlag No. I enthält nichts Wirksames. Der Bleiniederschlag No. II, welchen H_2S erzeugte, wird mit Alkohol ausgekocht. Schon eine kleine Probe des Alkohols gibt die Adonidinsäure-Reaktion mit Kilianis Reagentien. Der übrige Teil wird nachher verdunstet, wobei sich ein Rückstand ergibt, der die wirksame Substanz enthalten muss. Das Filtrat FF gibt mit Kilianis Reagens eine Reaktion, d. h. einen Ring, der oben grün und unten rot ist und nach dem Durchschütteln eine grüne Flüssigkeit ist. Es gibt mit Phosphorwolframsäure einen dicken, weissen Niederschlag, dieser muss die zweite wirksame Substanz enthalten. Sie wird mit verd. H_2SO_4 und mit Phosphorwolframsäure versetzt, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht, dieser enthält vermutlich das phosphorwolframsaure Adonidin. Der Niederschlag, wie auch das Filtrat werden mit Baryumhydrat versetzt und dann filtriert. Das Filtrat vom phosphorwolframsauren Niederschlag wirkt, trotz der Einengung, auf den Frosch nicht giftig und gibt auch nur Spuren der chemischen Reaktion unserer Substanzen. Der phosphorwolframsaure Niederschlag dagegen gibt nach der Zersetzung mit Baryt sehr starke Wirkung und gibt zwei Re-

aktionen: 1. mit H_2SO_4 prachtvolle Rotfärbung mit auswählendem Spektrum, 2. mit eisenhaltigem H_2SO_4 oder Kiliani den rotgrünen Ring. Alle chemischen und pharmakologischen Resultate werden durch das S. 320 angeführte Schema verständlich.

100 ccm Extr. Adonidis vern. fl. werden mit Na_2CO_3 genau neutralisiert und sodann mit Bleizucker ausgefällt. Der voluminöse dunkelbraune Niederschlag No. I wird so lange mit bleiacetathaltigem Wasser und sodann mit Alkohol gewaschen, bis er keine Zucker-Reaktion mit Fehlingscher Lösung gibt. Dann wird er mit H_2S versetzt und das Filtrat No. I vom schwefelsauren Bleiniederschlag neutralisiert. Es erweist sich als unwirksam und bei chemischer Prüfung frei von Glykosiden. Das Filtrat No. II vom Niederschlag No. I wird gemessen — es beträgt 200 ccm. Davon werden kleine Quantitäten genommen und physiologische, wie auch chemische Versuche damit angestellt. Die zu Einspritzungen verwendete Quantität wird vorher neutralisiert. 1 ccm dieser entspricht einem $^1/_2$ ccm des Fluidextraktes. Das Filtrat No. II wird probeweise in kleinen Mengen mit verd. H_2SO_4 versetzt, wobei sich eine Trübung ergibt. Diese kann jedoch nicht auf Blei bezogen werden, weil Schwefelammonium in einer anderen Probe keine Trübung oder Schwärzung gibt. Eine dritte Probe wird mit HCl versetzt, sie gibt eine reichliche weisse Ausfällung. Offenbar handelt es sich hier um dieselbe Substanz, welche beim Ansäuren des Merckschen Adonidins ausfällt. Dafür spricht, dass sie beim Zusatz von Alkohol sich löst. Eine andere Portion des Filtrates No. II wird mit reichlicher HCl versetzt, wodurch ein Niederschlag entsteht, der als Niederschlag No. II bezeichnet wird. Dieser Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und in Na_2CO_3 gelöst.

Tierversuche.

I. Versuch.

16. VII. 10. 5^{00} h. Temporaria von 45 g erhält 1 ccm der Substanz von Niederschlag II in den dorsalen Lymphsack.

5^{05} h. Tot in Streckstellung, Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

16. VII. 10. 5^{00} h. Temporaria von 43 g mit frei gelegtem Herz erhält 1 ccm der Substanz von Niederschlag II subkutan.

5^{05} h. Während dieser Zeit tritt eine plötzliche Veränderung der Herztätigkeit ein, wobei Peristaltik und Arrhythmie wechselt und dann ein völliger Herzstillstand in Systole sich einstellt.

III. Versuch.

17. VII. 10. 4^{20} h. Temporaria von 45 g erhält 1 ccm der Substanz aus dem Filtrat II in den dorsalen Lymphsack.

4^{28} h. Tier tot in Streckstellung, Herzstillstand in Systole.

Alle diese Ergebnisse werden durch einen Blick auf unser Schema S. 320 verständlich.

20 ccm Extr. Adonidis vern. fl. werden mit Bromwasser in Ueberschuss versetzt, wobei eine reichliche, hellbraune Fällung eintritt. Es soll jetzt festgestellt werden, ob die wirksame Substanz im Niederschlage oder in der Flüssigkeit ist, oder ob sie durch das Brom zerstört ist. Der Filterrückstand wird mit etwas Aqua destillata nachgewaschen. Der Niederschlag wird vom Filter genommen und in Wasser mit einigen Tropfen von kohlensaurem Natron gelöst und ein Tierversuch vorgenommen. Eine Temporaria erhält 1 ccm der Lösung dieser Substanz in den dorsalen Lymphsack. Nach 10 Minuten zeigt sich an dem vorher freigelegten Herzen Ueberwiegen der Systole, dann ein Stadium der Peristaltik und endlich typischer Stillstand in Systole, während der Frosch noch imstande ist, sich zu bewegen.

Ebenso wird das Filtrat mit kohlensaurem Natron neutralisiert und einem Frosch 1 ccm eingespritzt. Nach 10 Minuten Ventrikel in Systole, das Tier atmet noch, aber Bewegungsstörungen sind deutlich und gehen bald in Lähmung über.

Ergebnis: Aus dem Fluidextrakt kann man durch Bromwasser eine Substanz ausfällen, welche typisch auf das Herz wirkt, d. h. eine oder beide wirksame Substanzen, wenigstens teilweise enthält. Ein anderer Teil beider geht ins Filtrat, da auch dieses wirkt. Offenbar ist die Hauptmenge der Adonidinsäure in dem Bromwasserniederschlag, weil das freie Brom ja wie eine Säure die Adonidinsäure aus wässriger Lösung ausfällt. So kommt es auch, dass der in kohlensaurem Natron aufgelöste Niederschlag mit verd. HCl sofort einen Niederschlag gibt. Das neutralisierte Adonidin dagegen scheint nicht gefällt zu sein.

Es folgen jetzt einige Versuche mit den beiden aktiven Substanzen, welche ich aus dem Fluidextrakt nach der im Schema angegebenen Weise selbst dargestellt hatte. Waren die Lösungen des dargestellten neutralen Adonidins verdünnt, so erhielt ich doch noch positive Fällungs-Reaktionen mit Phosphorwolframsäure, mit Phosphormolybdänsäure, mit Dragendorffs

Reagens und mit Bromwasser. Bei weiterer Verdünnung gab nur noch Dragendorffs Reagens ein positives Resultat. Von Farbenreaktionen traten ein die mit Schwefelsäure und die mit einem frisch hergestellten Gemisch von Eisenchlorid und rotem Blutlaugensalz (Brouardel-Boutmys Reagens). Die Lösung dieses Gemisches wurde durch Reduktion gebläut.

Bei Blutversuchen mit ein und derselben empfindlichen Blutart wirkten gleich starke in phys. NaCl hergestellte Lösungen beider wirksamen Stoffe verschieden stark.

Bei 5 % Meerschweinchenblutkochsalzmischung und 5 % Katzenblutkochsalzmischung trat mit neutralisiertem Adonidin keine haemolytische Wirkung ein.

Bei 5 % Meerschweinchenblutkochsalzmischung mit Adonidinsäure trat vollständige, bei 5 % Katzenblutkochsalzmischung trat partielle Haemolyse ein.

Ergebnis: Das Meerschweinchenblut wird von Adonidinsäure stärker haemolysiert als das Katzenblut. Neutrales Adonidin scheint auf beide Blutarten schwächer oder gar nicht zu wirken.

Tierversuche mit neutralem Adonidin.

Dazu ist zu bemerken, dass die von mir angegebene Dosierung wohl zu hohe Dosen angibt. Offenbar waren die gewogenen Substanzen doch noch nicht rein.

I. Versuch.

4. VIII. 10. 12^{00} h. Temporaria von 33 g erhält 5 mg neutrales Adonidin in den dorsalen Lymphsack.
12^{05} h. Lähmung der Extremitäten.
12^{10} h. Verträgt Rückenlage.
12^{40} h. Exitus in gestrecktem Zustande, Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

5. VIII. 10. 10^{00} h. Temporaria von 52,5 g erhält 7,5 mg neutrales Adonidin in den dorsalen Lymphsack.
10^{15} h. Verträgt Rückenlage.
10^{25} h. Tier tot, Herzstillstand in Systole.

III. Versuch.

4. VIII. 10. 10^{00} h. Kaninchen von 1500 g erhält 20 mg neutrales Adonidin, d. h. pro kg Tier 13,33 mg, subkutan.
10^{10} h. Kurz dauernde Beschleunigung der Pulsation, 380 pro Minute.
10^{15} h. Verlangsamung der Pulsation, 100 pro Minute.
10^{17} h. Brechneigung, Speichelabfluss, Zittern.
10^{20} h. Zuckungen und leichte Krämpfe.

5. VIII. 10.	10^{00} h.	Tier wieder gesund, frisst gut, erhält 30 mg, d. h. pro kg 20 mg.
	10^{15} h.	Leichte Unruhe, Speichelabfluss.
6. VIII. 10.		Tier noch gesund.
	10^{00} h.	Es erhält 40 mg, d. h. pro kg 26,6 mg.
	10^{10} h.	Puls beschleunigt, Zittern.
	10^{15} h.	Sehr kleiner Puls, Tier fällt zur Seite, Dyspnöe.
	10^{20} h.	Krämpfe, Lähmung der Extremitäten.
	10^{23} h.	Starke Krämpfe und Exitus.

Ergebnis: Das von mir dargestellte neutrale Adonidin wirkt auf Warm- und Kaltblüter giftig. Bei Fröschen tritt systolischer Herzstillstand ein. Bei Kaninchen erfolgt der Tod unter Krämpfen.

Tierversuche mit Adonidinsäure.

I. Versuch.

4. VIII. 10.	11^{00} h.	Temporaria von 45 g erhält 10 mg Adonidinsäure in den dorsalen Lymphsack.
	11^{10} h.	Beginnende Lähmung der Extremitäten.
	11^{15} h.	Krämpfe, Brechneigung.
	11^{40} h.	Zuckungen, Rückenlage.
	11^{50} h.	Tier tot, Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

5. VIII. 10.	4^{40} h.	Temporaria von 35 g erhält 2 mg Adonidinsäure subkutan.
	4^{50} h.	Lähmung der Extremitäten.
	5^{15} h.	Tier tot, Herzstillstand in Systole.

III. Versuch.

6. VIII. 10.	10^{55} h.	Temporaria von 40 g erhält 0,4 mg Adonidinsäure subkutan.
	4^{00} h.	Tier gesund.
	4^{25} h.	Es erhält nochmal 0,4 mg.
7. VIII. 10.		Tier noch gesund.
	1^{00} h.	Es erhält 0,8 mg.
	1^{15} h.	Leichte Unruhe.
	1^{55} h.	Partielle Lähmung.
	4^{00} h.	Tier tot, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Die von mir dargestellte Adonidinsäure macht bei Fröschen ebenfalls typischen systolischen Herzstillstand.

50 ccm des Fluidextraktes mit 3facher Menge Wasser verdünnt wurde mit einer konz. Lösung neutralen Bleiacetates gefällt, der Niederschlag vollständig ausgewaschen, das Filtrat durch Natriumkarbonatlösung entbleit. Das erhaltene Filtrat wird

stark ammoniakalisch gemacht und mit einer konzentrierten ammoniakalischen Tanninlösung versetzt. Das ausgefällte Adonidintannat wird einigemal mit schwach ammoniakalischem Wasser ausgewaschen, noch feucht mit Zinkstaub im Mörser anhaltend und innig verrieben, durch heissen Alkohol ausgezogen. Das alkoholische Filtrat kam in einer Glasschale zur Verdampfung. Der geringe, gefärbte Rückstand wird nach Zusatz einiger Tropfen von verdünnter Natriumkarbonatlösung in destilliertem Wasser gelöst und zur Injektion bei einer Temporaria benutzt.

Tierversuch.

8. III. 11. 11^{00} h. Temporaria von 75 g bekommt das erhaltene Gift, bei freigelegtem Herzen subkutan. Keine dauernde Systole.

9. III. 11. Tier lebt noch.
Abends wird es getötet.

Dieser Versuch zeigt, dass die Methode der Fällung des Adonidins mittelst Gerbsäure in stark alkalischer (ammoniakalischer) Lösung unpraktisch ist, da die Ausbeute viel zu gering ist. Auch ohne Ammoniak war das Ergebnis nicht günstig.

II. Eigene Versuche der Darstellung und Prüfung der wirksamen Substanzen aus getrocknetem Kraut.

¼ kg trockenen Krautes (von Caesar und Loretz, Halle a. S.) entsprechend 1 kg frischen Krautes, mittelfein gepulvert, wurden mit 60 %igem Alkohol durchfeuchtet, 3 Stunden lang im verschlossenen Gefäss stehen gelassen, in den Perkolator eingepackt, mit 60 %igem Alkohol übergossen, 24 Stunden lang in Ruhe gelassen und dann mit demselben Mittel durch Verdrängung extrahiert. Die ersten 850 g Perkolat wurden bei Seite gestellt. Der Rest des Perkolats wurde im Vakuum eingedampft, bis auf 100 g, und dann mit den ersten 850 g vereinigt, nach einigen Tagen ruhigen Stehens das Ganze filtriert und dann auf 1000 g verdünnt.

Die weitere Darstellung erfolgte nach dem S. 320 gegebenen Schema. Die dabei erhaltenen zwei Substanzen erwiesen sich, wie das Folgende zeigt, nicht sehr wirksam.

Blutversuche.

Bei 5 % Katzenblut, 5 % Meerschweinchenblut und 2 % Placentarblut (Mensch) hatte weder das neutrale Adonidin noch die Adonidinsäure in kleinen Mengen haemolytische Wirkung.

Tierversuche mit neutralem Adonidin.

I. Versuch.

1. XI. 10.	4^{15} h.	Esculenta von 40 g erhält 5 mg neutrales Adonidin in den dorsalen Lymphsack.
2. XI. 10.		Tier gesund.

II. Versuch.

2. XI. 10.	10^{00} h.	Esculenta von 40 g erhält 7,5 mg neutrales Adonidin in den dorsalen Lymphsack.
	10^{20} h.	Partielle Lähmung.
	10^{30} h.	Rückenlage.
	11^{25} h.	Tier tot, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Erst Mengen von 7,5 mg des neutralen Adonidins erwiesen sich als wirksam.

Tierversuche mit Adonidinsäure.

I. Versuch.

1. XI. 10.	4^{00} h.	Temporaria von 48 g erhält 7,2 mg Adonidinsäure in den dorsalen Lymphsack.
	4^{35} h.	Rückenlage, einzelne Muskelzuckungen, partielle Lähmung.
	4^{45} h.	Totale Lähmung
	5^{00} h.	Tier tot, Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

2. XI. 10.	12^{25} h.	Temporaria von 40 g erhält 3,6 mg Adonidinsäure in den dorsalen Lymphsack.
	1^{20} h.	Exitus unter denselben Erscheinungen wie oben.

III. Versuch.

3. XI. 10.	12^{45} h.	Meerschweinchen von 392 g erhält 64,8 mg Adonidinsäure subkutan, d. h. pro kg Tier 165,3 mg.
	12^{48} h.	Zittern, leichte Unruhe.
	12^{51} h.	Speichelabfluss, Brechneigung.
	12^{55} h.	Tier fällt zur Seite, einzelne Muskelzuckungen.
	1^{00} h.	Tier kann sich nicht aufrichten, Dyspnöe.
	1^{05} h.	Starke Krämpfe und Exitus.

Ergebnis: Die Adonidinsäure aus dem trockenen Kraut besitzt die typischen Wirkungen, aber erst in grösseren Dosen.

III. Eigene Versuche der Darstellung und Prüfung der wirksamen Substanzen aus Extr. Adonidis vernalis aquosum spissum.

Das Extr. Adonidis vern. aq. spissum wurde dargestellt durch 5stündiges Auskochen von 1 kg trockenem Kraut mit 5 Litern destillierten Wassers unter Hinzufügung von Soda bis zur neutralen Reaktion, darauffolgendes Auspressen und ein-

maliges Nachwaschen des Krautes und Eindampfen des abgepressten Dekoktes im Vakuum. 1 kg trocknes Kraut lieferte (alkalisch ausgekocht und eingeengt) 500 g wässrigen Dekokt, eben unser Extr. spissum.

Diese 500 gr wurden in 500 ccm destilliertem Wasser gelöst und dieser Lösung Alkohol bis zur vollständigen Ausfällung des Pflanzenschleims zugesetzt. Das Filtrat wurde dann mit überschüssiger neutraler Bleiacetatlösung versetzt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff zerlegt, der ausgewaschene Bleiniederschlag mit warmem Alkohol ausgezogen. Bei dem Konzentrieren der alkoholischen Lösung auf dem Wasserbade erschienen gegen das Ende seidenglänzende, weisse Kristallnadeln, die sich als unwirksam erwiesen.

Die Adonidinsäure befand sich in der abgegossenen Mutterlauge. Diese ergab nach dem Verdunsten einen dunklen Rückstand. Das vom Schwefelblei abfiltrierte wässrige Filtrat wurde mittels Phosphorwolframsäure zur Gewinnung des neutralen Adonidins gefällt, und nachdem der Niederschlag durch Baryumhydrat umgesetzt worden war, das neutrale Adonidin durch warmen Alkohol ausgezogen und die filtrierte Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und zuletzt im Exsiccator ausgetrocknet, wo sich schwertförmige glashelle Kristalle fanden. Leider konnten sie nur in sehr geringer Menge gewonnen werden. Die chemischen Reaktionen für neutrales Adonidin und Adonidinsäure traten in der Lösung kräftig ein.

Versuche mit der neutralisierten Lösung der Adonidinsäure in physiologischer Kochsalzlösung.

Blutversuche.

4. I. 11. 12^{00} h. 2 % **Kaninchenblutkochsalzmischung.**

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl-Lösung, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 6,6 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ „ + 2 „ „ = 13,2 „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ „ + 3 „ „ = 19,8 „

Um 4^{00} h. bei II partielle, bei III und IV totale Haemolyse.

6. I. 11. 12^{00} h. 2 % **Hühnerblutkochsalzmischung.**

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl-Lösung, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 5 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ „ + 2 „ „ = 10 „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ „ + 3 „ „ = 15 „

Bei II und III keine, bei IV partielle Haemolyse.

11. I. 11. 4^{00} h. **2 % Katzenblutkochsalzmischung.**

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl-Lösung, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 5 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ „ + 2 „ „ = 10 „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ „ + 3 „ „ = 15 „
III. 5 „ „ ——— — + 5 „ „ = 25 „

Bei II und III keine, bei IV partielle, bei V totale Haemolyse.

Ergebnis: Diese Versuche zeigen, dass das adonidinsaure Natrium auf verschiedene Blutarten haemolytisch wirkt; allerdings müssen die Dosen ziemlich gross gewählt werden.

Tierversuche.

I. Versuch.

16. XII. 10. 11^{30} h. Esculenta von 50 g erhält 8 mg Adonidinsäure bei freigelegtem Herzen subkutan. Herzschläge vor der Injektion 33.
11^{33} h. 31 Herzschläge.
11^{35} h. 33 „
11^{37} h. 30 „ , Peristaltik.
11^{39} h. 17 „
11^{41} h. 15 „ , Arrhythmie.
11^{45} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier noch herum.
1^{25} h. Tier tot.

II. Versuch.

21. XII. 10. 12^{05} h. Temporaria von 50 g erhält 6,6 mg Adonidinsäure bei freigelegtem Herzen subkutan. Herzschläge vor der Injektion 40.
12^{08} h. = 39 Herzschläge.
12^{10} h. = 38 „
12^{12} h. = 37 „
12^{13} h. = 42 „
12^{15} h. = 36 „ , beginnende Peristaltik.
12^{18} h. = 35 „
12^{21} h. = 34 „
12^{24} h. = 33 „ , prachtvolle Peristaltik.
12^{26} h. = 17 „
12^{48} h. = 16 „
12^{51} h. = 11 „
12^{53} h. = 10 „
12^{55} h. = 2 vollständige und 3 ganz kleine Herzschläge.
1^{10} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier zunächst noch herum.
1^{30} h. Tier tot.

III. Versuch.

21. XII. 10. 4^{50} h. Esculenta von 35 g erhält 5 mg Adonidinsäure bei freigelegtem Herzen subkutan. Herzschläge vor der Injektion 40.

4^{55} h. = 40 Herzschläge.
4^{56} h. = 42 „
4^{58} h. = 44 „
5^{01} h. = 44 „
5^{03} h. = 43 „
5^{05} h. = 42 „ , Peristaltik.
5^{10} h. = 22 „
5^{15} h. = 16 „ , Arrhythmie.
5^{20} h. = 12 „
5^{22} h. = 10 „
5^{24} h. = 7 „
5^{27} h. = 6 „
5^{28} h. = 5 „
5^{35} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier noch herum.
6^{05} h. Tier tot.

IV. Versuch an einem ausgeschnittenen Froschherz am Williams'schen Apparate.

Es zeigte zunächst Pulsverlangsamung, dann schöne Peristaltik, aber nicht völligen Stillstand. Die Giftmenge betrug 8 mg, die Flüssigkeitsmenge im Apparat 50 ccm. Die Peristaltik begann nach 11 Minuten, dauerte aber $^3/_4$ Stunde an.

V. Versuch.

21. XII. 10. 1^{00} h. Meerschweinchen von 205 g erhält 46,2 mg Adonidinsäure subkutan, d. h. pro kg Tier 225 mg.

1^{05} h. Zittern, leichte Unruhe.
1^{10} h. Speichelabfluss, Kaubewegungen, Brechneigung.
1^{12} h. Fällt zur Seite, Dyspnöe.
1^{15} h. Herz arrhythmisch, seltene forcierte Atembewegungen, Reflexe (auch Corneal-Reflex) gleich 0. Heftige Krämpfe, Exitus.

Sektion ergab, dass der linke Ventrikel in voller Systole war.

Ergebnis: Die aus dem wässerigen Extrakt dargestellte Adonidinsäure besitzt die typischen Wirkungen einer Substanz der Digitalingruppe für Kalt- und Warmblüter. Bei kleinerer Dose würde das Herz des Meerschweinchen in Versuch V natürlich nicht in Systole stehen geblieben sein. Dieses Symptom findet sich bei Warmblütern nur nach sehr grossen Dosen.

Versuche mit neutr. Adonidin aus dem wässerigen Extrakt.

Blutversuche.

Bei 2 % Kaninchenblut, 2 % Hühnerblut und 2 % Katzenblut trat mit der Lösung des neutralen Adonidins keine haemolytische Wirkung ein, selbst wenn grosse Dosen verwandt wurden.

Offenbar wirkt das neutrale Adonidin schwächer haemolytisch als das adonidinsaure Natrium.

Tierversuche.

I. Versuch.

14. XII. 10. 11^{20} h. Temporaria von 55 g erhält 12,6 mg neutrales Adonidin subkutan bei freigelegtem Herzen. Herzschläge vor der Injektion 40.
11^{25} h. = 30 Herzschläge.
11^{28} h. = 31 „ , prachtvolle Peristaltik.
11^{30} h. = 25 „
11^{40} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier noch herum und reagiert stark auf mechanischen Reiz.
11^{48} h. Tier tot.

II. Versuch.

14. XII. 10. 11^{55} h. Esculenta von 45 g erhält 6,3 mg neutrales Adonidin subkutan bei freigelegtem Herzen. Herzschläge vor der Injektion 40.
11^{58} h. = 33 Herzschläge.
12^{05} h. = 30 „
12^{07} h. = 28 „
12^{10} h. = 25 „ , Peristaltik.
12^{15} h. Herzstillstand in Systole.
12^{27} h. Tod.

III. Versuch.

15 XII. 10. 11^{25} h. Esculenta von 45 g erhält 3,15 mg neutrales Adonidin subkutan bei freigelegtem Herzen Herzschläge vor der Injektion 32.
11^{30} h. = 30 Herzschläge.
11^{33} h. = 28 „
11^{34} h. = 18 „ , prachtvolle Peristaltik.
11^{36} h. = 17 „
11^{40} h. Herzstillstand in Systole. Er atmet noch, hüpft herum und reagiert auf Reiz.
11^{51} h. Tod.

IV. Versuch.

15. XII. 10. 11^{45} h. Esculenta von 40 g erhält 2 mg neutrales Adonidin subkutan bei freigelegtem Herzen. Herzschläge vor der Injektion 37.
11^{48} h. = 42 Herzschläge
11^{51} h. = 38 „
11^{53} h. = 18 „ , Peristaltik.
12^{05} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
12^{30} h. Tier tot.

V. Versuch.

15. XII. 10. 12^{35} h. Esculenta von 40 g erhält 1 mg neutrales Adonidin in den dorsalen Lymphsack.

2^{25} h. Tier tot aufgefunden. Herzstillstand in Systole.

VI. Versuch.

16. XII. 10. 11^{00} h. Meerschweinchen von 190 g erhält 56,5 mg neutrales Adonidin subkutan, d. h. pro kg Tier 298 mg.

11^{05} h. Zittern, Unruhe, Muskelzuckungen.

11^{08} h. Speichelabsonderung, Kaubewegungen, lässt den Kopf fallen.

11^{10} h. Tier fällt zur Seite, kann sich nicht aufrichten.

11^{12} h. Dyspnöe, Krämpfe.

11^{14} h. Hintere Beine gelähmt.

11^{15} h. Atmen hat aufgehört, nicht tot, Nasenlöcher bewegen sich noch.

11^{20} h. Exitus.

Sektion ergab, dass das linke Ventrikel sehr stark in Systole war; sonst nichts besonderes.

Ergebnis: Das neutrale Adonidin aus dem wässrigen Extrakt besitzt für Warm- und Kaltblüter die typischen Wirkungen der Substanzen der Digitalingruppe.

Die Versuche mit Adonidinsäure wurden jetzt in der Weise wiederholt, dass die Lösung des adonidinsauren Natriums erst noch mit dem gleichen Volumen Chloroform und dann mit 2—3 Tropfen Salzsäure versetzt wurde. Beim Durchschütteln musste dann die durch die Salzsäure ausgeschiedene Adonidinsäure in das Chloroform übergehen, wofern sie darin etwas löslich ist. Die Chloroformlösung wurde verdampft, der Rückstand mit Wasser unter Zusatz eines Tropfens Sodalösung gelöst (A) und eingespritzt, um die Wirkung der durch Ausschütteln gereinigten Säure kennen zu lernen.

Der nicht in Chloroform übergehende Teil wurde unter Zusatz eines Tropfens Sodalösung ebenfalls geprüft (B).

Tierversuche mit der Lösung A.

I. Versuch.

19. I. 11. 12^{50} h. Esculenta von 40 g erhält die Lösung A, d. h. den mittelst Chloroform ausschüttelbaren Teil aus 25 mg Adonidinsäure, subkutan. Herzschläge vor der Injektion 47.

12^{55} h. = 44 Herzschläge.

12^{58} h. = 44 „ , Diastole und Systole des Ventrikels stark.

1^{00} h. = 42 „ , Peristaltik.

1^{02} h. = 40 „ , Ventrikel arbeitet nur partiell, indem die rechte Hälfte bereits stillsteht.

19. I. 11.	1^{05} h.		Keine Peristaltik, Ventrikel in voller Diastole.
	1^{07} h.	= 19	Herzschläge.
	1^{10} h.	= 18	„
	1^{12} h.	= 17	„
	1^{15} h.		Nochmals Peristaltik, indem der Ventrikel nur oberhalb arbeitet.
	1^{25} h.		Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
	6^{00} h		Tod des Tieres.

II. Versuch.

20. I. 11.	3^{40} h.		Esculenta von 40 g erhält die Lösung A aus 10 mg Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 35.
	3^{45} h.	= 39	Herzschläge
	3^{50} h.	= 43	„
	4^{00} h.	= 32	„
	4^{05} h.	= 29	„
	4^{08} h.	= 28	„ , Peristaltik.
	4^{10} h.	= 26	„ , Arrhythmie.
	4^{15} h.	= 14	„
	4^{38} h.		Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft er herum und reagiert auf mechanischen Reiz.
21. I. 11.	10^{40} h.		Tier lebt noch.
	4^{00} h.		Tod.

Ergebnis: Aus der mit Salzsäure angesäuerten Lösung des adonidinsauren Natriums lässt sich die Adonidinsäure ausschütteln. Nach dem Verdampfen des Chloroforms und Aufnehmen des Rückstandes mit verd. Sodalösung erhält man gereinigtes sehr wirksames adonidinsaures Natrium.

Tierversuche mit der Lösung B.

I. Versuch.

19 I. 11.	5^{25} h.		Esculenta von 40 g erhält die Lösung B, d. h. der aus 25 mg Adonidinsäure bei einmaligem Ausschütteln mit Chloroform, nicht ins Chloroform übergegangenen Teil, subkutan. Herzschläge vor der Injektion 53.
	5^{26} h.	= 47	Herzschläge.
	5^{28} h.	= 46	„
	5^{30} h.	= 44	„
	5^{32} h.	= 42	„
	5^{33} h.		Peristaltik wechselnd; eine Diastole ohne, die andere mit Peristaltik.
	5^{34} h.		Antiperistaltik.
	5^{40} h.		Herzstillstand in Systole.
20. I. 11.			Tier tot aufgefunden.

Ergebnis: Ein Teil der Adonidinsäure ist bei einmaligem Ausschütteln nicht mit in das Chloroform übergegangen.

II. Versuch.

20. I. 11. 3^{40} h. Esculenta von 45 g erhält die Lösung B aus 10 mg Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 45.
3^{43} h. = 43 Herzschläge.
3^{45} h. = 35 „ , Peristaltik.
3^{48} h. Arrhythmie.
3^{55} h. = 9 Herzschläge.
3^{58} h. = 8 „
4^{00} h. Herzstillstand in Systole.
5^{55} h. Tier tot.

Ergebnis wie beim vorigen Versuch. Es war jetzt meine Aufgabe festzustellen, ob auch das neutrale Adonidin mittelst Chloroform ausgeschüttelt werden kann.

Ich lasse Versuche, mit der Lösung A und B aus dem neutralen Adonidin, durch Chloroform hergestellt, folgen.

Tierversuche.

I. Versuch.

11. I. 11. 4^{00} h. Esculenta von 40 g erhält die Lösung A, d. h. den mittelst Chloroform ausschüttelbaren Teil aus 25 mg neutralem Adonidin, subkutan. Herzschläge vor der Injektion 35.
4^{05} h. Prachtvolle Peristaltik.
4^{20} h. Herzstillstand in Systole.
5^{25} h. Tier tot.

Ergebnis: Auch das Adonidin lässt sich durch Ausschütteln mit Chloroform gewinnen. Ob vollständig, ergibt Versuch 2.

II. Versuch.

11. I. 11. 4^{00} h. Esculenta von 40 g erhält die Lösung B, d. h. aus 25 mg neutralem Adonidin hergestellt, subkutan. Herzschläge vor der Injektion 45.
4^{05} h. = 42 Herzschläge.
4^{08} h. = 35 „
4^{12} h. = 30 „
4^{20} h. = 20 „
4^{28} h. = 19 „
4^{35} h. = 16 „
4^{40} h. = 13 „ , Peristaltik.
4^{43} h. = 11 „
4^{55} h. = 8 „
5^{10} h. = 7 „
5^{14} h. = 6 „
5^{15} h. = 5 „
5^{16} h. = 4 „
5^{17} h. Herzstillstand in Systole.
6^{05} h. Tier tot.

Ergebnis: Sowohl Adonidinsäure als neutrales Adonidin lassen sich, wenn auch unvollkommen mittelst Chloroform, die erstere aus saurer, das letztere aus neutraler Lösung, ausschütteln. Beide gehen bei nur einmaligem Ausschütteln allerdings nur in kleinen Mengen über. Wie weit es empfehlenswert ist, beide Substanzen mit Chloroform auszuschütteln, muss noch festgestellt werden. Sowohl bei dem ausgeschüttelten als bei dem nicht ausgeschüttelten Teile beider Substanzen tritt Peristaltik ein; bei A vorübergehend, bei B, bis Herzstillstand in der Systole des Ventrikels erfolgt.

IV. Eigene Versuche der Darstellung und Prüfung der wirksamen Substanzen aus Extr. Adonidis vern. spirituosum spissum aus trocknem Kraut.

Das Extrakt wurde auf folgende Weise erhalten: 1 kg trockenen Krautes (von Caesar & Lorenz, Halle a. S.) entsprechend 4 kg frischen Krautes, mittelfein geschnitten, wurde mit 60 %igem Alkohol angerührt und vollständig überdeckt 24 Stunden stehen gelassen, unter öfterem Umrühren. Nach dem darauf folgenden Auspressen wurde die ganze Operation wiederholt und nochmals ausgepresst. Der Extrakt wurde 3 Tage lang stehen gelassen, filtriert und im Vakuum eingedampft. Die letzte Eindickung geschah im Aufbewahrungsgefäss offen im Wasserbade und es entstand so 250,0 Extrakt.

Die 250,0 Extrakt wurden in 6facher Menge Wasser gelöst, die saure Lösung durch Natriumkarbonat fast neutralisiert. Hierbei schied sich eine dunkle, schmierige Substanz aus, welche abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde im Ueberschusse mit konz. Lösung neutralen Bleiacetats gefällt, der Niederschlag abfiltriert und gut ausgewaschen, bis es keine Zuckerreaktion gab und das Blei in dem Filtrat, die beiden Substanzen enthaltend, durch Schwefelwasserstoff ausgefällt. Hierbei legt sich die Adonidinsäure an das Schwefelblei, fällt mit diesem aus, während im Filtrat das neutrale Adonidin sich findet. Die Adonidinsäure wird, nachdem der Schwefelbleiniederschlag mit heissem Alkohol extrahiert und die filtrierte alkoholische Lösung auf ein geringes Volumen verdampft worden ist, wenn nötig nochmals filtriert. Die neutrale Adonidinlösung kam gleichfalls zum Verdampfen bis zu 200 g, wurde dann mit sehr viel Alkohol versetzt, welcher die Salze

und eine schmierige Substanz ausschied. Die filtrierte, alkoholische Lösung des neutralen Adonidins kam zur Verdampfung bis zum Sirup.

Dieser wurde mit der konzentr. Adonidinsäurelösung gemischt und auf 45 g verdampft. So bekam ich ein reines Glykosidgemisch (neutrales und saures Adonidin). Mit 13 g dieses Glykosidgemisches werden Versuche angestellt, die übrigen 32 g werden zur Darstellung der beiden Substanzen benutzt. 32 g wurden, in 300 ccm Wasser gelöst, schwach mit Essigsäure angesäuert, im Ueberschuss mit neutraler Bleiacetatlösung gefällt, der Niederschlag bis zur Entfernung des Bleies ausgewaschen, das Filtrat durch H_2S zerlegt. Schwefelniederschlag, Adonidinsäure enthaltend, ausgewaschen, bis keine Schwefelwasserstoffreaktion mehr eintritt, dann mit Alkohol ausgekocht, welcher Adonidinsäure löst, das Filtrat eingedampft, nochmals der Rückstand in absolutem Alkohol gelöst, das Filtrat zuletzt im Vakuum über Schwefelsäure verdampft ergibt 1,7 g.

Das Filtrat vom Niederschlag enthält das neutrale Adonidin. Es wurde eingedampft, nochmals filtriert, dann durch Phosphormolybdänsäure in Salzsäurelösung gefällt. Der ausgewaschene Niederschlag durch Baryumhydrat umgesetzt und das neutrale Adonidin durch Alkohol in der Wärme ausgezogen. Die filtrierte, alkoholische Lösung wird verdampft, der Rückstand, Baryt enthaltend, nochmals in Alkohol gelöst und die klare Lösung in tarierter Schale verdampft. Der Rückstand beträgt 0,698 g.

Versuche mit dem selbstdargestellten Glykosidgemisch.

Blutversuche.

Bei 2 % Kaninchenblut, 2 % Meerschweinchenblut, 2 % gewaschenen Meerschweinchenblutkörperchen und 2 % menschlichem Placentarblut trat mit dem Glykosidgemisch keine haemolytische Wirkung ein.

Tierversuche.

I. Versuch.

4. II. 11. 12^{35} h. Esculenta von 65 g erhält 4 mg Glykosidgemisch, bei freigelegtem Herzen, subkutan. Herzschläge vor der Injektion 40.

12^{38} h. = 42 Herzschläge.

12^{40} h. = 39 „ , starke Systole des Ventrikels.

12^{43} h. = 40 „

4. II. 11. 12^{49} h. = 41 Herzschläge, Peristaltik.
12^{58} h. = Arrhythmie.
1^{05} h. = 20 Herzschläge.
1^{10} h. = Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier noch herum.
3^{00} h. Tier tot.

II. Versuch.

7. II. 11. 4^{00} h. Temporaria von 40 g erhält 2 mg Glykosidgemisch subkutan. Herzschläge vor der Injektion 28.
4^{04} h. = 31 Herzschläge.
4^{08} h. = 32 „
5^{24} h = 26 „
5^{30} h. = 13 „ , eine Systole fällt aus, so dass bei einer Systole zwei Diastolen des Ventrikels vorkommen. Die Spitze des Ventrikels ist abgeschnürt.
5^{55} h. Herzstillstand in Systole.
6^{25} h. Tier tot.

III. Versuch.

8. II. 11. 5^{25} h. Esculenta von 35 g erhält 1 mg Glykosidgemisch in den dorsalen Lymphsack.
9. II. 11. Tier tot aufgefunden, Herzstillstand in Systole.

IV. Versuch.

10. II. 11. 5^{30} h. Esculenta von 35 g erhält 0,5 mg Glykosidgemisch in den dorsalen Lymphsack.
11. II. 11. Tier tot aufgefunden, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Schon 0,5 mg des von mir dargestellten Glykosidgemisches wirken am Frosch typisch.

V. Versuch.

8. II. 11. 5^{30} h. Kaninchen von 1550 g erhält 16 mg Glykosidgemisch, d. h. pro kg Tier 10,3 mg., subkutan.
5^{55} h. Leichte Unruhe, Speichelabsonderung, Puls arrhythmisch und stark.
10. II. 11. Tier gesund, frisst. Puls 168. Im Harn kein Eiweiss.
3^{35} h. Das Tier erhält 20 mg, d. h. pro kg Tier 12,9 mg. Nach der Injektion Puls 270—290.
3^{40} h. Puls 170.
3^{45} h. Zittert, Kaubewegungen, Puls 180.
3^{47} h. Reichliche Speichelabsonderungen, lässt den Kopf fallen, fällt zur Seite, Puls 164.
3^{50} h. Dyspnöe, Brechneigung, Puls 210, stark und arrhythmisch.
3^{58} h. Kopfzittern, kann sich nicht aufrichten aus der Seitenlage.
4^{00} h. Erhöhte Reflexe, Puls 162.
4^{08} h. Brechneigung, sehr kleiner Puls.
4^{10} h. Starke Krämpfe, terminale Atmung, Herzschlag nicht fühlbar.
4^{15} h. Exitus unter Krampferscheinungen.

Sektion ergab, dass der linke Ventrikel in Systole, der rechte in Diastole war, sonst nichts.

Ergebnis: 12,9 mg des Glykosidgemisches sind pro kg Kaninchen letal.

Wie sich der Blutdruck verhält, soll der nächste Versuch zeigen.

6. III. 11. **Blutdruckversuch.**

Ein sehr kräftiges Kaninchen von 2600 g wird ohne Narkose aufgebunden und rechts die Arteria carotis communis, links die Vena jugularis communis präpariert und beide mit Kanülen versehen, welche zentralwärts gerichtet sind. Oberhalb der Kanülen sind beide Gefässe gebunden. Die Carotiskanüle wird mit dem Quecksilbermanometer des Ludwigschen Kymographions verbunden, als Sperrflüssigkeit dient 25 % Magnesiumsulfatlösung. Die beiden Nervi Vagi wurden am Halse durchschnitten.

Die nachfolgenden Zahlen unter der Rubrik „Bd." bedeuten die Differenz der Quecksilberhöhen in den beiden Schenkeln des Manometers.

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{36}	90	176	Normale Kurve.
10^{40}	80—90	184	Beide Vagi durchschnitten.
	70—80		
10^{41}	80—90		
	90	184	
10^{42}	70—80		I. Injektion 1 ccm = 8 mg Glykosidgemisch.
	80—90		
	90—100		
	100—110		
	90—100	168	
10^{43}	90—120		
	110—120	172	Sehr grosse Pulse.
10^{44}	110—120	184	
10^{45}	110	180	II. Injektion 1 ccm = 8 mg.
	110—120		
	120—130		
10^{46}	120	176	
	130		
	110—130		Grosse Schwankungen des Blutdrucks.
	100—130	176	
	120—130		
	100—140		Dyspnöe.
	110—150		Konvulsionen.
10^{47}	120		
	110—150	176	
10^{48}	120—140		

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{49}	110—130		
	100—140	156	Dyspnöe.
10^{50}	100—140	144	Unregelmässigkeit des Herzschlages.
	110—140		
	130		
10^{51}	130—140		
	120—150	172	
	120—150	168	
10^{52}	120—140	156	
10^{53}	120—140		III. Injektion 1 ccm = 8 mg.
	130		
	150		Puls sehr arrhythmisch, Krampfanfälle.
	130—150		Herz arrhythmisch.
10^{54}	140		
	130		
10^{55}	130		Puls sehr schwer fühlbar.
10^{56}	130		
	110—130		Krampfanfälle.
10^{57}	120—130	164	Heftiger Krampf.
	100		
	90		
	80		
	70		Herz steht beinahe still.
	60		
	50—60		
	40		
	30		
10^{58}	70		
	30		
	20		
	30	56	
10^{59}	20—30	60	
	20	52	Atmen hat aufgehört.
	14		Dyspnoische letzte Atmung.
	0		Tod.

Ergebnis: Blutdruck vor der Vagus Durchschneidung und nach der Vagus Durchschneidung ziemlich gleich — nämlich 90. Puls ebenfalls wenig verschieden — nämlich vorher 176 und nachher 184.

Die erste Injektion von 8 mg brachte ein Ansteigen des Blutdrucks auf 100 bis 110. Der Puls wurde kaum verändert. Die zweite Injektion brachte ein beträchtliches Ansteigen von 110 auf 130. Der Puls blieb wieder unverändert. Damit ist bewiesen,

dass die bei den früheren, hier nicht extra angeführten Versuchen beobachtete beträchtliche Verlangsamung des Pulses auf die Hälfte, ja unter die Hälfte der früheren Frequenz auf zentrale Vagusreizung bezogen werden muss, also ganz derjenigen entspricht, welche bei der Digitaliswirkung wahrgenommen wird. Die Blutdrucksteigerung ist wie bei der Digitalis von der Pulsverlangsamung unabhängig, denn sonst hätte sie mit dieser in Hinwegfall kommen müssen. Schon nach der zweiten Injektion, d. h. nach 16 mg kam es zu einem Stadium der Konvulsionen. Dieses Stadium ist also ebenfalls vom Vagus unabhängig. Während derselben steigt der Blutdruck noch beträchtlich höher als vorher, nämlich bis auf 150, und zwar auch während der Pausen zwischen den Krampfanfällen.

Eine dritte Injektion von 8 mg wirkt langsam letal, nämlich erst nach 7 Minuten. Während dieser 7 Minuten ist der Blutdruck zunächst noch beträchtlich hoch und der Puls ziemlich unverändert, was seine Frequenz anlangt. Auf der Kurve sieht man sehr grosse Pulsexkursionen schon nach der zweiten Injektion und nach der dritten wiederum. Im letalen Stadium erfolgt gleichzeitig mit dem Absinken des Blutdrucks eine Verlangsamung des Herzschlags, die in allmählichen, völligen Stillstand übergeht.

Das Tier erhielt 9 mg pro kg.

Sektion ergab makroskopisch nichts, nur standen die Ventrikel in Systole.

Versuche mit der Adonidinsäure, abgeschieden aus dem vorher besprochenen Glykosidgemische.

Blutversuche.

Bei 2% menschlichen Placentarblut, 2% Kaninchenblut, 2,5% Pferdeblutkörperchen und 2% Katzenblut trat mit der Adonidinsäure keine haemolytische Wirkung ein.

Tierversuche.

I. Versuch.

17. II. 11. 3^{55} h. Temporaria von 38 g erhält 10 mg Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 38.
3^{57} h. = 49 Herzschläge.
4^{00} h. = 49 „ , Peristaltik.
4^{09} h. = 15 „ , zwei Systolen auf eine Diastole.
4^{11} h. Nur die obere Hälfte des Ventrikels kontrahiert sich.

17. II. 11. 4^{12} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
5^{30} h. Lähmung der Extremitäten.
6^{00} h. Tier tot.

II. Versuch.

18. II. 11. 11^{38} h. Esculenta von 75 g erhält 5 mg Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 39.
11^{47} h. = 44 Herzschläge.
11^{55} h. = 40 „ , Peristaltik.
12^{00} h. = 19 „ , auf zwei Systolen eine Diastole.
12^{04} h. Bei einer Diastole des Ventrikels füllt sich nur die Spitze und Basis mit Blut aus, während die Mitte sich nicht ausdehnt.
12^{13} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft er herum.
1^{10} h. Lähmung der Extremitäten.
1^{30} h. Tier tot.

III. Versuch.

21. II. 11. 3^{56} h. Esculenta von 35 g erhält 2,5 mg Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 46.
4^{02} h. = 41 Herzschläge.
4^{03} h. = 39 „ , Peristaltik.
4^{05} h. Auf eine Diastole 3—4 Systolen des Ventrikels.
4^{09} h. = 17 Herzschläge, auf eine Diastole zwei Systolen.
4^{16} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft er herum.
8^{00} h. Tier tot aufgefunden.

IV. Versuch.

22. II. 11. 11^{29} h. Esculenta von 35 g erhält 1,25 mg Adonidinsäure subkutan. Der Frosch bekam dieselben Vergiftungserscheinungen wie der im Versuch III, nur stirbt er erst abends, den 23. II. 11.

Ergebnis: Schon 1,25 mg genügt, um einen Frosch in typischer Weise zu vergiften, d. h. bei ihm Peristaltik und systolischen Stillstand zu erzeugen. Selbst bei weit grösseren Dosen war das Tier stets imstande, nach dem Eintritt der Systole zunächst sich noch zu bewegen.

V. Versuch.

21. II. 11. 5^{20} h. Meerschweinchen von 210 g erhält 2,5 mg Adonidinsäure, d. h. pro kg Tier 11,9 mg, subkutan. Zeigt nach der Injektion keinerlei Krankheitserscheinungen.
22. II. 11. Tier gesund, frisst gut.
12^{20} h. Tier erhält nochmals 2,5 mg subkutan.
23. II. 11. Tier gesund.
24. II. 11. Tier gesund, frisst gut.

24. II. 11.	5^{45} h.	Tier erhält 5 mg, d. h. pro kg Tier 23,8 mg, subkutan.
25. II. 11.		Tier gesund.
	12^{30} h.	Tier erhält 8 mg d. h. pro kg 38 mg.
27. II. 11.		Tier gesund, frisst gut.
	10^{00} h.	Tier erhält 10 mg, d. h. pro Tier 47,5 mg.
	10^{10} h.	Speichelabsonderung, Kaubewegungen.
	10^{25} h.	Zittern, Puls arrhythmisch und stark.
28. II. 11.		Tier scheinbar gesund.
1. III. 11.		Tier gesund, frisst gut.
2. III. 11.		Tier noch gesund
	11^{15} h.	Tier erhält 20 mg, d. h. pro kg Tier 95 mg.
	11^{25} h.	Puls arrhythmisch, Speichelabsonderung, Kaubewegungen, Zittern, Brechneigung, Dyspnöe, lässt den Kopf fallen.
	11^{40} h.	Tier fällt zur Seite, kann sich nicht aufrichten, periodische Krämpfe.
	12^{00} h.	Liegt ohne Bewegungen, aber befallen von starken Krämpfen.
	12^{01} h.	Puls langsam und selten, terminale Atmung.
	12^{02} h.	Puls geht auf 0 herunter und sogleich erfolgt der Tod.

Die Sektion ergab makroskopisch nichts, mikroskopisch am Herzen sehr reichlichen fein bis mitteltropfigen Fettgehalt sämtlicher Muskelfasern des Herzens, stellenweise in Form selbst grösserer Fettropfen. Querstreifung der Muskulatur nicht deutlich (vielleicht durch das Fett verdeckt). Blutungen nicht zu sehen, an den Kernen keine Veränderungen.

Ergebnis: Da das Tier 9 Tage lang unter der Giftwirkung stand, konnte sich hier eine chronische Wirkung ausbilden, die in sogen. fettiger Degeneration der Herzmuskulatur bestand.

VI. Versuch.

21. II. 11.	5^{25} h.	Kaninchen von 2020 g erhält 20 mg Adonidinsäure, d. h. pro kg Tier 9,9 mg subkutan. Nach der Injektion und später zeigt es keine Krankheitserscheinungen.
22. II. 11.		Tier gesund, frisst gut. Im Harn kein Eiweiss.
	12^{20} h.	Erhält das Tier nochmals 20 mg.
23. II. 11.		Tier gesund, frisst gut.
24. II. 11.		Tier gesund. Im Harn kein Eiweiss.
	5^{45} h.	Erhält das Tier 30 mg, d. h. pro kg Tier 14,5 mg.
	6^{00} h.	Leichte Unruhe, Zittern, Speichelabsonderung, Kaubewegungen, Puls arrhythmisch.
	6^{45} h.	Tier erholt sich.
25. II. 11.		Tier gesund, frisst gut. Im Harn kein Eiweiss.
	12^{30} h.	Erhält das Tier 40 mg, d. h. pro kg 19,8 mg. Tier zeigt keinerlei Krankheitserscheinungen, nur erhöhter Puls.
27. II. 11.		Tier gesund.
	10^{00} h.	Tier erhält 50 mg., d. h. pro kg 24,7 mg.
	10^{15} h.	Puls schnell und stark. Arrhythmie, fällt zur Seite und kann sich nicht aufrichten.
	10^{30} h.	Zittern, Speichelabfluss, Kaubewegungen.

27. II. 11.	10^{45} h.	Puls 150 und sehr stark.
	5^{20} h.	Erholung, doch macht es leicht kranken Eindruck.
1. III. 11.		Tier gesund, frisst gut. Im Harn kein Eiweiss.
	11^{55} h.	Tier erhält nochmals 50 mg. Das Tier scheint diesmal die Dose besser zu vertragen wie das vorige Mal.
2. III. 11.		Tier gesund, Puls normal, aber stark.
	11^{10} h.	Tier erhält 70 mg, d. h pro kg Tier 34,6 mg.
	11^{25} h.	Puls arrhythmisch, Zittern, Speichelabfluss, Kaubewegungen.
	12^{00} h.	Sehr kleiner und schneller Puls.
3. III. 11.		Tier noch gesund. Im Harn kein Eiweiss.
	11^{40} h.	Tier erhält 80 mg, d. h. pro kg 39,6 mg.
	11^{47} h.	Brechneigung, Zittern, Muskelzuckungen.
	11^{53} h.	Arrhythmie, Dyspnöe.
	12^{05} h.	Krämpfe, lässt den Kopf fallen, fällt zur Seite.
	12^{12} h.	Heftige Krämpfe, starke Dyspnöe, lang dauernde Krämpfe, Exitus.

Sektion ergab makroskopisch nichts, mikroskopisch am Herzen sehr reichlichen Fettgehalt der Muskelfasern, stellenweise sogar in Form grosser Fetttropfen. Querstreifung der Muskulatur undeutlich.

Ergebnis: Die Vergiftung verlief analog der beim Meerschweinchen, d. h. binnen 9 Tagen entwickelte sich am Herzen chronische Degeneration mit starker Fetteinlagerung.

Blutdruckversuch.

Präparation des Kaninchens von 2525 g Gewicht wie beim vorigen Blutdruckversuche, nur die beiden Nervi vagi wurden erhalten Zur Injektion diente ein Präparat von adonidinsaurem Natron, hergestellt aus Extr. Adonidis vern. spir. spissum 1 ccm = 10 mg der freien Säure, als Natronsalz.

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
9^{59}	90	196	
10^{03}	90	180	I. Injektion 1 ccm = 10 mg.
	94—98	168	
10^{04}	100	184	
	100—104	188	
10^{05}	100		II. Injektion 1 ccm = 10 mg.
	106		
	110—114	168	
10^{06}	110—114		
	106—112		
10^{07}	110	176	Die Pulse sind gross geworden.
	106	160	
10^{08}	104—106		III. Injektion 1 ccm = 10 mg.
	106		Die Pulse werden noch grösser.
10^{09}	110	164	
	96		

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{10}	104		IV. Injektion 2 ccm = 20 mg.
	100		
	110		
	80		
	90		
10^{11}	90	72	Sehr grosse Pulse.
	80—90		
10^{12}	92—86	84	
10^{14}	92—86	100	
10^{15}	90	104	
10^{16}	80—90		V. Injektion 2 ccm = 20 mg.
	80	80	Die Pulse sehr gross und sehr langsam.
10^{17}	84—72	76	Puls sehr kräftig.
10^{18}	70		VI. Injektion 1 ccm = 10 mg.
10^{19}	70	80	Puls noch immer sehr verlangsamt.
10^{20}	60—70		VII. Injektion 2 ccm = 20 mg.
	50		
	50	100	Puls sehr kräftig.
10^{21}	40—50		
	40		
	30		Krämpfe.
	20		
10^{22}	30		Puls umgeschlagen, sehr beschleunigt.
	30	160	
10^{23}	30—40		
	30	96	
10^{24}	30		
10^{25}	40		
	30—40	96	
	30—40	96	Blutdruck stark schwankend.
10^{26}	40—50	100	
10^{27}	50—60		
10^{28}	50—60		VIII. Injektion $1^1/_2$ ccm = 15 mg.
	40		
	30—40		
	30		
10^{29}	40	100	
	40—50	92	Starke Schwankungen des Blutdrucks.
10^{30}	30—40		
	30	88	
	20—30	88	
10^{31}	30—40	84	
	40—50	84	
10^{32}	40—50	92	
	40	84	

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{33}	40—50	84	Puls noch immer kräftig.
10^{34}	40—50		
10^{35}	50		IX. Injektion 2 ccm = 20 mg.
	30		
	20—30	80	
	30	84	
10^{36}	30	76	
10^{37}	20		
	20—30	152	
10^{38}	20	192	
	20	192	
10^{39}	30	200	
	30—40	112	
10^{40}	30 - 40	108	
	40	112	
	40	108	
10^{41}	40		
10^{42}	40—50	104	
10^{43}	50		X Injektion 2 ccm = 20 mg.
	40		
	30		
	20—30		
10^{44}	20—30	184	
	30—40		
10^{45}	30	152	
	30—40	136	
10^{46}	40	124	
10^{47}	30—40	152	Krampfanfälle.
10^{48}	30—40		
	20—30		Krampfanfälle.
10^{49}	20—30	152	
	20—30	172	
10^{50}	20	172	
	20		
	16		Krämpfe.
	10		
	10—20		
	10		
10^{51}	10—20		
	10		
	10		
	0		Tod.

Ergebnis: Der Blutdruck betrug im Durchschnitt vor der Injektion 90. Nach der ersten und zweiten Injektion geringe

Steigerung des Blutdrucks von 86 auf 110 nach der ersten und 114 nach der zweiten Injektion. Alle ferneren Injektionen hatten keine Steigerung mehr zur Folge, so dass man also sagen muss, dass die blutdruckerhöhende Wirkung dieses Mittels keine sehr beträchtliche ist. Die Kurve zeigt die Wirkung der ersten und zweiten Injektion sehr deutlich. Der Puls wurde durch diese beiden Injektionen nur wenig oder gar nicht beeinflusst.

Nach der dritten Injektion Blutdruck unverändert, Puls um ein geringes verlangsamt.

Nach der vierten Injektion tritt sehr beträchtliche Pulsverlangsamung durch Vagusreizung bis auf 76 ein, während die normale Pulsfrequenz 196 gewesen war. Der Blutdruck ging dabei langsam herab.

Nach der fünften Injektion Puls immer noch enorm verlangsamt, Blutdruck geht weiter auf 72 herab. Nach der sechsten Injektion bleibt der Puls langsam, Blutdruck niedrig.

Nach der siebenten Injektion Puls noch stark verlangsamt, Blutdruck auf 50 erniedrigt und erster Krampfanfall, indessen der Blutdruck noch weiter sinkt bis auf 30, während die Pulsfrequenz zeitweise ansteigt, um aber sofort wieder abzufallen.

Nach der achten Injektion Blutdruck und Puls noch immer sehr niedrig.

Nach der neunten Injektion steigt bei niedrigbleibendem Blutdruck die Pulsfrequenz plötzlich von 76 auf 192, ja auf 200, aber auch diesmal geht die Vaguslähmung zurück.

Nach der zehnten Injektion tritt wiederum bei niedrigbleibendem Blutdruck Vaguslähmung und dadurch Ansteigen des Pulses von 104 auf 184 ein. Ferner erneuern sich immer wiederholte Krämpfe, unter denen der Tod eintritt.

Das Tier erhielt 61 mg pro kg. Der Harn war nicht blutig.

Sektion ergab makroskopisch nichts, mikroskopisch ist am Herzen, welches allerdings erst noch längere Zeit mit Kochsalz durchspült wurde, Folgendes zu sehen: geringerer feintröpfiger Fettgehalt, Fett ungleichmässig verteilt. Die Querstreifung der Muskelfasern ist grösstenteils verschwunden, das Protoplasma körnig zerfallen.

Versuche mit neutralem Adonidin aus dem S. 337 besprochenen Extrakt ergaben keine schlagenden Resultate, wohl, weil die Substanz sich bei den sehr vielen chemischen Prozeduren

zersetzt hatte. Ich übergehe die Froschversuche und Blutversuche daher ganz. Von den Versuchen an Warmblütern sei wenigstens einer angeführt.

21. II. 11.	5^{25} h.	Meerschweinchen von 195 g erhält 35 mg neutrales Adonidin subkutan, d. h. pro kg Tier 179,5 mg.
	5^{30} h.	Leichte Unruhe, Zittern.
22. II. 11.		Tier gesund, frisst gut.
	12^{25} h.	Tier erhält nochmals 35 mg.
23. II. 11.		Tier gesund, frisst gut.
24. II 11.		Tier noch gesund.
	5^{45} h.	Tier erhält 49 mg pro kg 251,2 mg.
	5^{55} h.	Zittern, Unruhe, Speichelabsonderung, Brechneigung.
25. II. 11.		Tier gesund, frisst gut.
	12^{30} h.	Tier erhält 56 mg, d. h. pro kg 287 mg.
	12^{40} h.	Unruhe, Zittern, Speichelabfluss, Kaubewegungen.
27. II. 11.		Das Tier macht einen kranken Eindruck, die Reflexe sind erhöht. Abends tot aufgefunden aber noch warm.

Sektion ergab makroskopisch kleine Blutungen in der Pleura pulmonalis, sonst nichts. Mikroskopisch enthalten die Herzmuskelfasern sehr wenig feintropfiges Fett. Stellenweise sieht man körnigen Zerfall des Protoplasmas bei Schwund der Querstreifung. Die Muskelkerne sind unverändert.

Alles in allem kam ich zu der Erkenntnis, dass die Darstellung des Adonidins aus dem Extr. spissum. des trocknen Krautes nicht empfehlenswert ist.

V. Eigene Versuche über das als Adonidin bezeichnete Handelspräparat von Merck.

Die Firma E. Merck in Darmstadt ist die einzige Firma, welche meines Wissens ein gereinigtes Adonidin in den Handel bringt. Ich hatte zu meinen Versuchen sowohl eins der ältesten Präparate, welches diese Firma dargestellt hat, als ein neues von ihr dargestelltes Adonidin in den Händen. Ich bemerke gleich im voraus, dass beide sich als ein Gemisch erwiesen, aus dem je zwei wirksame Stoffe, nämlich meine „Adonidinsäure“ und mein „neutrales Adonidin“ abgeschieden werden konnten. Das ältere Mercksche Präparat war z. T. in Röhrchen eingeschmolzen, z. T. befand es sich in einer mit Paraffin verschlossenen Glasflasche. Beide älteren Präparate bildeten eine schwarze harzige Masse; das neuere Präparat befindet sich in zugeschmolzenen Glasröhrchen und bildet ein gelbbraunes Pulver. Ich berichte über beide nacheinander.

1. Ueber das ältere Mercksche als Adonidin bezeichnete Handelspräparat.

1 g von Merck bezogenes Adonidin sieht schwarz aus und ist eine harzige Masse. Es befindet sich in einem zugeschmolzenen Gläschen. Dieses wird geöffnet und der Inhalt sofort in 100 ccm physiologischer Na Cl gelöst und die Lösung, damit sie sich besser erhält, für einige Minuten auf 80° erhitzt. Sie sieht hellbraun und trübe aus, trotzdem sie filtriert ist. Ein kleiner Teil derselben wird weiter mit physiologischer Na Cl verdünnt, so dass ein ccm ein Milligramm enthält. Mit beiden Lösungen werden einige orientierende Versuche gemacht. Die Lösung 1 : 1000 schmeckt, auch wenn nur wenige Tropfen auf die Zunge gebracht werden, deutlich bitter. Die Reaktion gegen Lakmus ist neutral.

Chemische Reaktionen.

I. Mit Kilianis Reagens für Digitalis Glykoside; es besteht aus zwei Flüssigkeiten: Kiliani I und II. Ersteres ist Eisenoxydsulfathaltiger Eisessig, letztere enthält dasselbe Salz in konz. Schwefelsäure gelöst. Wird 1 mg des Merck'schen Adonidins in Kiliani I gelöst und mit Kiliani II unterschichtet, so tritt fast momentan an der Grenzzone ein Ring auf, der nach oben grasgrün und nach unten rot gefärbt ist. Wenn man mehr nimmt und dann durchschüttelt, wird die ganze Flüssigkeit grün und zeigt einen Absorptionstreifen zu Beginn des blau.

II. Mit Formalinschwefelsäure (Reagens von Marquis) gemischt nimmt Adonidin in Mengen von 0,5 mg eine braunrote Färbung an.

III. Mit Dragendorffs Reagens gibt es einen braunen Niederschlag.

IV. Mit Bromwasser gibt es einen weissen Niederschlag.

V. Mit Phosphorwolframsäure gibt 1 mg keinen Niederschlag, wohl aber bei konzentrierter Lösung.

VI. Mit Phosphormolybdaensäure gibt 1 mg nur Spuren von Niederschlag, bei konz. Lösung aber deutlichen Niederschlag.

VII. Mit Ferricyankalium-Eisenchlorid eine grünblaue Verfärbung der anfangs braunen Mischung, also Reduktion.

VIII. Mit konz. Schwefelsäure unterschichtet gibt die Lösung von 1 mg eine prachtvolle rote Zone an der Grenze

und beim Durchschütteln prachtvolle Rotfärbung der ganzen Masse mit Auftreten von zwei Absorptionstreifen, einem im Gelbgrün und einem im Grünblau.

IX. Mit einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure gibt die klare wässrige Lösung des Merckschen Adonidins einen voluminösen Niederschlag. Auch mit verdünnter Salzsäure gibt das Präparat einen Niederschlag. Nach Filtration dieser Flüssigkeit gibt das Filtrat beider Säuren nach Zusatz von Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdaensäure wieder einen Niederschlag. Aus dem Vorstehenden ist zu schliessen, dass das Merckscbe ältere Adonidin ein Gemisch ist aus einer in angesäuertem Wasser löslichen und einer darin unlöslichen Substanz. Für das Gemisch gelten die obigen Farbenreaktionen. Die Fällbarkeit durch Phosphormolybdaensäure gilt auch für das von der in saurer Lösung unlöslichen Komponente befreite Präparat. Ich bemerke gleich im voraus, dass die durch verd. Säuren fällbare Substanz meine Adonidinsäure enthält, während im Filtrate das neutrale Adonidin enthalten ist.

Blutversuche.

1 % Pferdeblutkörperchen.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm = 10 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ = 20 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ = 30 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

Ergebnis: Es erfolgte keine haemolytische Wirkung, auch nicht nach 24 Stunden. Wir kommen S. 355 auf diesen Versuch zurück.

5 % Meerschweinchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm = 1 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ = 2 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ = 3 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ = 4 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

VI. 5 ccm Blutgemisch ——————— + 5 ccm = 5 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

VII. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ = 10 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

Am andern Morgen sind die Blutkörperchen in dem Glase VII total aufgelöst, in dem VI partiell.

Ergebnis: Damit ist bewiesen, dass das Adonidin Merck haemolytisch auf Meerschweinchenblut wirkt und zwar bei 1 : 1000 noch total.

5 % Meerschweinchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.

II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm = 10 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ = 20 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ = 30 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ = 40 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

Schon nach einer halben Stunde waren die Blutkörperchen aller Gläschen mit Ausnahme des Kontrollgläschens aufgelöst

Ergebnis: Das Mercksche Adonidin wirkt auf Meerschweinchenblut haemolytisch, und zwar noch bei 1 : 1000.

5 % Katzenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.

II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm = 10 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ = 20 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

IV. 5 „ „ — 2 „ „ „ — 3 „ = 30 mg Adonidin Merck (neutr. + Adonidinsäure).

Am andern Morgen in Gläschen III partielle Haemolyse, bei IV aber totale.

Ergebnis: Mercksches Adonidin wirkt auch auf Katzenblut und zwar macht es bei einer Konzentration 1 : 333 totale Haemolyse, bei 1 : 500 aber nur partielle Haemolyse.

Tierversuche.

I. Versuch.

Zwei mittelgrosse Esculenten von etwa 35 g und von 40—45 g erhalten um 3^{45} h. je 1 mg Mercksches Adonidin in den dorsalen Lymphsack und zwei ebenso grosse Kröten (Bufo cinereus), je 2 mg. Um 4^{25} h. ist der kleine Frosch sehr unruhig und fällt, nach einigen Versuchen zu springen, auf den Rücken, ohne sich wieder umdrehen zu können. Jetzt wird vorsichtig sein Herz freigelegt, zunächst ohne den Herzbeutel zu öffnen. Der Ventrikel ist zu-

ammengezogen und macht keine ordentliche Diastole mehr. Nach Eröffnung des erzbeutels zeigt sich, dass nur noch hin und wieder ein Teil der Herzkammer chlägt, und zwar aus unvollkommener Systole dabei in vollkommenere übergeht. ie beiden Vorhöfe sind ebenfalls bereits vergiftet und schlagen nur noch hin und ieder, namentlich bei mechanischer Reizung. Dabei atmet das Tier noch, hat och Empfindung und auch noch eine, wenn auch herabgesetzte Motilität. Die upillen sind recht gross. Nach Durchschneidung des Herzfadens wird der Hohlenensinus angesehen; es zeigt sich, dass dieser nur noch unvollkommen schlägt. ie Lymphherzen stehen still. Um 4^{40} h. atmet er noch, hat noch Gefühl und bewegt ie Beine noch beim Reizen. Das Herz macht zwar noch Bewegungen, aber sie nd minimal, indem die Kammer kontrahiert bleibt. Die Vorhöfe sind nicht ystolisch, sondern schlagen noch etwas und ihre Bewegungen bewegen natürlich ie Kammer mit.

Der zweite Frosch, welcher um 4^{45} h. noch scheinbar normal ist, hat trotzem, nachdem sein Herz vorsichtig freigelegt worden ist, bereits Systole der ammer und die Vorhöfe schlagen nicht regelmässig. Das Herz des ersten Frosches chlägt wieder, auch schlägt das Lymphherz. Der Frosch hat sich scheinbar erholt.

Die Kröten befinden sich um 6^{30} h. noch gut. Am andern Tag sind sie cheinbar noch normal. Sie bekommen daher jetzt eine zweite Injektion. Die ine erhält um 5^{35} h. 10 mg, die andere 20 mg Adonidin. Beide bleiben iederum normal.

Ergebnis: Kröten sind viel unempfindlicher gegen Adonidin ls Frösche. Dies stimmt zu den Ergebnissen mit allen Stoffen er Digitalingruppe. Esculenten bekommen schon nach 1 mg des räparates primären systolischen Herzstillstand.

II. Versuch.

Nachdem bei einer Esculenta von 53 g das Herz freigelegt worden ist, chält sie um 5^{35} h 1 mg Adonidin subkutan. Nach 5 Minuten zeigt sich eine erstärkte Kontraktion des Herzens in der Systole, dann wird der Herzschlag rrhythmisch und endlich erholt es sich. Derselbe Frosch bekommt um 6^{15} h. och 1 mg Adonidin. Nochmalige verstärkte Kontraktion in der Systole nach Minuten, dann Peristaltik des Ventrikels während der Diastole, arrhythmische erzkontraktionen, nochmals Peristaltik, Stauung des Blutes während der Systole, lmählich abnehmende Frequenz der Kontraktionen des Ventrikels und Vorhofs. m 6^{55} h. eben nur noch merkbare Kontraktionen des Ventrikels; der Ventrikel eht ganz still, aber bewegt sich natürlich bei Bewegungen des Vorhofs. Um ^{5} h. erfolgt vollständiger Herzstillstand. Noch nach dem Herzstillstand atmet er Frosch die ganze Zeit. Er hat Gefühl und ist nicht gelähmt, bewegt die eine beim Reizen.

Ergebnis: Für eine Esculenta von 53 g sind 2 mg letal.

Vor dem Tode kommt es zu:

1. Peristaltik des Herzens.
2. Verlangsamung der Schlagfolge.
3. Systolischem Stillstand des Ventrikels.
4. Nach dem Eintritt des Herzstillstandes sind Sensibilität und Motilität noch normal.

III. Versuch.

Eine Esculenta von 55 g, bei welcher das Herz freigelegt worden ist, erhält subkutan um 6^{00} h. 2 mg Adonidin Merck. Der Herzschlag beträgt bei der Injektion 48 pro Minute. Nach 15 Minuten ist die Frequenz von 48 auf 28 verlangsamt, Atmung normal, reagiert auf mechanischem Reiz. Um 6^{25} h. Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Bestätigung des vorigen Versuches.

IV. Versuch.

Kaninchen von 1075 g erhält subkutan um 5^{30} h. 20 mg Adonidin Merck und bleibt scheinbar abends normal. Früh morgens tot, aber noch warm vorgefunden.

Sektion: Rechter Ventrikel und Vorhof stark ausgedehnt, links im Ventrikel ein kleines Gerinsel, im Vorhof ein grosses. In der Aorta und Pulmonalis Gerinsel. Keine anatomischen Veränderungen irgendwelcher Organe, namentlich keine subendocardialer Ekchymosen.

Harnuntersuchung des Blasenharns: Keine Epithelien und keine Zylinder. Kein Zucker, Reaktion alkalisch, daher die Phosphate und Karbonate der Erdalkalien nicht gelöst. Essigsäure löst sie.

Ergebnis: Letale Dose pro kg Tier 18,77 mg Adonidin Merck. Diese Dose tötet langsam und ohne grobe anatomische Veränderungen, ist also wohl die kleinste letale.

Eine kleine Menge Merckscher Adonidin wird in 96 % Alkohol gelöst. Die Lösung ist dunkelbraun, zeigt einen dicken Absorptionstreifen in rot. Wird diese Lösung mit dem gleichen Volumen Aether versetzt, so entsteht ein sehr voluminöser Niederschlag. Wird die alkoholische Lösung mit dem gleichen Volumen Chloroform versetzt, so tritt langsam eine Klärung ein und die Mischung wird hellgelb und klar, aber über ihr ist eine dunkelbraune Zone. Wird diese klare, hellgelbe Chloroform-Alkohollösung mit Aether āā versetzt, so tritt ein Niederschlag ein und die Flüssigkeit darüber wird langsam klar und fast farblos. Der Niederschlag, welcher hellgelb aussieht, löst sich in Kochsalzlösung zu einer ganz hellgelben Flüssigkeit, welche stark schäumt und sehr stark wirkt, sowie auch die sämtlichen chemischen Reaktionen sehr stark gibt.

Mit dem auf die vorstehende Weise gereinigten Präparate, d. h. mit dem in einem Gemisch von Alkohol + Chloroform + viel Aether unlöslichen Teile des Merckschen Präparates, werden die nachstehenden Versuche angestellt.

Blutversuche.

1 % Pferdeblutkörperchen.

I. 9 ccm Blutgemisch + 1 ccm gereinigtes Adonidin Merck (1 mg)
II. 8 „ „ + 2 „ „ „ „ (2 mg)
III. 7 „ „ + 3 „ „ „ „ (3 mg)

Ergebnis: Am andern Morgen alle 3 Proben, d. h. die mit 1 ccm, 2 ccm und 3 ccm gelöst, die mit 1 ccm allerdings nur teilweise. Unter allen Umständen ist damit bewiesen, dass das gereinigte Adonidin - Merck haemolytisch auf Pferdeblutkörperchen wirkt. Wir haben oben gesehen, dass das ungereinigte Präparat gerade bei Pferdeblut nicht haemolytisch wirkte. Es fragte sich jetzt, ob auch auf Vollblutarten, d. h. auf Blut + Serum die lösende Wirkung nachweisbar ist.

Zu diesem Behufe wird eine Reihe Gläschen mit 2 % Rinderblutkochsalzgemisch aufgestellt. Die Lösung des gereinigten Adonidins ist dieselbe wie vorher.

2 % Rinderblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm physiol. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm gereinigtes Adonidin Merck.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ „ „
IV. 5 „ „ + 5 „ „ „ als Kontrolle.
V. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm = 10 mg nicht gereinigtes Adonidin Merck.
VI. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm = 20 mg nicht gereinigtes Adonidin Merck.

Ergebnis: Am andern Morgen ist bei II partielle und bei III totale Haemolyse, sonst nirgends etwas. Also sind 20 mg des ungereinigten Merckschen Adonidins noch unwirksam, während 2 mg des gereinigten sowohl auf Pferdeblutkörperchen, wie auf Rinderblut haemolytisch wirken.

Tierversuch.

6^{40} h. Temporaria von 45 g, bei welchem das Herz freigelegt worden, erhält 1 ccm gereinigtes Adonidin Merk subkutan. Herzschläge vor der Injektion 48 pro Minute.
6^{42} h = 45 Herzschläge.
6^{43} h. = 38 „ prachtvolle Peristaltik.
6^{48} h. = 22 „
6^{50} h. = 20 „
6^{52} h. = 18.
6^{54} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden kriecht das Tier lebhaft herum und reagiert auf mechanischen Reiz.
7^{08} h. Tier tot.

Ergebnis: Die Reinigungsmethode des Merckschen Präparates mittelst Alkohol, Chloroform, Aether, wie ich sie oben angegeben habe, liefert ein reineres und wirksameres Präparat.

Die Lösung des alten Merkschen Adonidinpräparates in Wasser gibt mit Salzsäure sofort einen Niederschlag; die in 96 % Alkohol gibt an sich keinen Niederschlag mit HCl, wohl aber nach Verdünnen mit Wasser und zwar um so reichlicher, je mehr Wasser zugesetzt wird. Beim Schütteln scheidet sich eine harzige adonidinsäurehaltige Masse ab, von der die Flüssigkeit abgegossen wird. Die harzige Masse wird in ungefähr 1 ccm Wasser mit Zusatz von einigen Tropfen Natronlauge gelöst. Die Lösung wirkt auf den Frosch intensiv und macht typischen Herzstillstand. Sie wird zu weiterem Reinigen nochmals gefällt und zwar diesmal mit verd. Schwefelsäure. Es tritt wiederum eine intensive Fällung ein. Dieser Niederschlag wird durch Waschen von Verunreinigungen befreit. Das Filtrat gibt mit Phosphorwolframsäure keinen Niederschlag, enthält also neutrales Adonidin garnicht oder nur sehr wenig. Daraus geht hervor, dass der Niederschlag ebenfalls von dem in Wasser ja löslichen neutralen Adonidin so gut wie nichts enthalten kann, sondern nur Adonidinsäure. Das im Merckschen Präparat Wirksame, aus wässriger Lösung durch Säure ausfällbare ist eben Adonidinsäure. Mit dieser wurden folgende Versuche gemacht, nachdem sie unter Zuhilfenahme von 1 Tropfen kohlensauren Natron 1 %ig gelöst worden war.

Versuch I.

6^{20} h. Esculenta von 35 g erhält in den dorsalen Lymphsack 0,5 ccm von der gelösten Harzmasse (5 mg Substanz).

6^{25} h. Tier tot. Herzstillstand in Systole.

Versuch II.

10^{10} h. Esculenta von derselben Grösse erhält 2 mg der Adonidinsäure.

10^{40} h. Tier tot. Herz steht in Systole.

Weiter wurde aus dem Merckschen Präparate mit Bromwasser die Adonidinsäure gefällt und sowohl diese, als auch das Filtrat, d. h. das neutrale Adonidin, geprüft. Das Filtrat macht sogleich Systole, der Niederschlag dagegen, mit kohlensaurem Natron gelöst, macht vorher intensive Peristaltik. Das Filtrat gibt die beiden Reaktionen mit konz. H_2SO_4 und Kilianis Reagens in sehr typischer Weise. Bei Prüfung der letzteren vor dem Spektroskop ergibt das neutrale Adonidin eine Absorption bei 604—552,6 mit einem Maximum bei 573,5. Die Adonidinsäure ergibt 600—559 mit einem Maximum bei 573,5.

Eine Lösung des alten Merckschen Adonidins in physiologischer NaCl-Lösung, etwa 1 : 10, wird mit HCl ausgefällt und abfiltriert. Das Filtrat gibt mit Bromwasser einen neuen voluminösen Niederschlag. Damit ist bewiesen, dass die Adonidinsäure ohne HCl durch Brom nur teilweise gefällt werden kann, völlig aber nur bei Gegenwart beider. Das von Adonidinsäure befreite neutrale Adonidin des Filtrates gibt mit Quecksilberjodid-jodkalium (Mayers Reagens) eine Trübung, die allmählich in flockige Ffällung übergeht.

5 ccm der 1 %-Lösung des Merckschen Adonidins werden mit 1 ccm verd. ClH und mit 4 ccm Bromwasser versetzt und vom entstandenen Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wird neutralisiert und zwei Fröschen je 0,5 ccm injiziert. Beide Frösche bekommen sehr rasch systolischen Herzstillstand. Damit ist bewiesen, dass das neutrale Adonidin durch ClH + Bromwasser nicht fällbar ist. Bei der Wiederholung dasselbe Ergebnis.

Der Niederschlag wird ebenfalls durch Zusatz von Soda gelöst und davon einem dritten Frosch injiziert. Auch dieser zeigt den charakteristischen Herzstillstand in Systole. Bei der Wiederholung dasselbe Ergebnis.

Folglich kann man durch Bromwasser + ClH neutrales Adonidin und Adonidinsäure trennen. Eine Entgiftung tritt weder bei der einen, noch bei der andern Substanz ein, während die Saponinsubstanzen durch Bromwasser sofort total entgiftet werden.

1 g des älteren Merckschen Adonidins wird in 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung gelöst und in zwei gleiche Teile A u. B geteilt zu je 5 ccm = 500 mg.

Gift A. Dieser Teil wird mit 3 ccm physiologischer NaCl versetzt. 1 ccm enthält dann also 62,5 mg Substanz.

Gift B. Dieser Teil wird mit 3 ccm Bromwasser versetzt; es entsteht ein sehr voluminöser, anfangs weisser, später aber braun werdender Niederschlag. Nach längerem Stehen hat sich die Flockigfällung an die Wandungen gesetzt und so kann die Flüssigkeit klar abgegossen werden. Der Niederschlag wird unter Zusatz einiger Tropfen kohlensauren Natrons in 8 ccm physiologischer NaCl gelöst. 1 ccm also gleich der Adonidinsäure aus 62,5 mg des Merckschen Präparates. Die klare abgegossene Flüssigkeit wird ebenfalls neutralisiert und als Gift C bezeichnet. Sie enthält in 1 ccm das neutrale Adonidin aus 100 mg des Merckschen Präparates. Die durch Bromwasserzusatz und nachherige Filtration

gewonnene Flüssigkeit C, welche sich als noch auf den Frosch stark wirksam erweist und welche die sämtlichen chemischen Reaktionen gibt, wird mit Salzsäure und noch einigen Tropfen Bromwasser versetzt, wobei sie von neuem eine voluminöse Fällung gibt. Es wird nun versucht, ob auch dieser Niederschlag D und auch das Filtrat E davon wirksames enthält. Der Niederschlag D wird in etwas Alkohol gelöst, mit Aether versetzt, wobei eine deutliche Trübung eintritt. E gibt mit Schwefelsäure vorsichtig unterschichtet eine prachtvolle Kirschrotfärbung, Kilianis Reagens ebenfalls positiv. D und E wirken stark auf das Herz.

Ergebnis: Das neutrale Adonidin lässt sich aus dem Merckschen Präparat weder durch Bromwasser allein, noch durch kombinierte HCl + Br-Fällung ausfällen. Die in sehr wenig Alkohol gelöste, durch HCl + Br niedergeschlagene Substanz (Adonidinsäure) ist durch Aether bei grossem Ueberschuss fällbar. Es entsteht zum mindesten Trübung, bei grösseren Mengen Fällung.

Blutversuch.

5 % Katzenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Gift A.
Nach einer halben Stunde vollständige Haemolyse.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Gift D.
Nach 40 Minuten vollständige Haemolyse.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Gift E.
Am andern Morgen keine Haemolyse.

Ergebnis: Das Gemisch beider Stoffe (A) wirkt stark haemolytisch, ebenso die Adonidinsäure (D), während das reine Adonidin (E) recht wenig oder gar nicht haemolytisch wirkt.

Tierversuche.

I. Versuch.

10^{05} h. Temporaria von 48 g erhält in den dorsalen Lymphsack 1 ccm Gift A.
10^{15} h. Kompletter systolischer Herzstillstand.
10^{20} h. Tier tot.

II. Versuch.

10^{18} h. Esculenta von 40 g erhält in den dorsalen Lymphsack 1 ccm Gift B.
10^{29} h. Herzstillstand in Systole.
10^{37} h. Tier tot.

III. Versuch.

10^{35} h. Temporaria von 42 g erhält in den dorsalen Lymphsack 1 ccm Gift C.
10^{57} h. Herzstillstand in Systole.
11^{05} h. Tier tot.

IV. Versuch.

11^{10} h. Esculenta von 40 g erhält in den dorsalen Lymphsack 1 ccm Gift E.
11^{20} h. Herzstillstand in Systole.
11^{30} h. Tier tot.

Ergebnis: Die Trennung durch Bromwasser + Salzsäure stört weder die haemolytische Wirkung der Säure noch die toxische Wirkung beider Substanzen. Wir werden am Schluss des Kapitels bei analogen Versuchen mit dem neuen Präparat auf die Trennung durch Salzsäure und Brom zurückkommen.

1 ccm Merckscher Adonidin wurde mit 8 ccm Wasser und 1 ccm verd. Schwefelsäure versetzt. Es entsteht eine harzige Masse (Adonidinsäure), von dieser wird abgegossen und die harzige Masse wird mit Zuhilfenahme von einigen Tropfen kohlensaurem Natron in 10 ccm physiol. NaCl-Lösung gelöst. Das Filtrat ist im wesentlichen das neutrale Adonidin.

Blutversuche.

5 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
Totale Haemolyse.

2 % Studentenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + $^2/_3$ ccm Adonidinsäure.
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „
Bei II partielle, bei III totale Haemolyse.

5 % Igelblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
Totale Haemolyse.

2 % Rinderblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
Totale Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
Totale Haemolyse.

Tierversuche.

I. Versuch.

4^{25} h. Temporaria von 55 g erhält in den dorsalen Lymphsack 1 ccm Adonidinsäure.
4^{30} h. Schlaffe Extremitäten, Brechneigung und ruhiges Verhalten.
4^{35} h. Krämpfe.
4^{40} h. Tier tot, Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

4^{48} h. Temporaria von 53 g erhält in den dorsalen Lymphsack 0,5 ccm Adonidinsäure.
5^{45} h. Tier tot, Herzstillstand in Systole.

III. Versuch.

10^{15} h. Temporaria von 55 g erhält in den dorsalen Lymphsack $^1/_3$ ccm Adonidinsäure.
11^{35} h. Tier tot aufgefunden, Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Diese Versuche zeigen, dass der durch Schwefelsäure-Fällung aus dem Merckschen Präparate abscheidbare Teil, d. h. die Adonidinsäure, nach der Neutralisation unzweifelhaft auf recht verschiedene Blutarten haemolytisch und auf das Herz im Sinne des Digitalins einwirkt. Bei grösseren Dosen können auch Krämpfe eintreten. Ob die Fällung der Adonidinsäure durch Säure eine vollständige ist, diese Frage wird erst ganz zum Schluss beantwortet werden.

Zu der Adonidinsäurelösung wird etwas HCl zugesetzt, es entsteht ein Niederschlag, welcher bei Zusatz von konz. HCl wieder in Lösung geht. Bei schwachem Erwärmen geht die Farbe der bräunlichen Lösung in eine grüne über; dann scheidet sich beim Kochen wiederum eine harzige, braune Masse aus, die aber ein Zersetzungsprodukt ist. Im Filtrat lässt sich nämlich nach Zusatz von Wasser Zucker nachweisen. Der Niederschlag, ausgewaschen, wurde mit einigen Tropfen Natriumcarbonatlösung zu lösen versucht. Es geht nur eine geringe Menge in Lösung über. Diese wird am Tier versucht, also:

Ein Frosch erhält 1 ccm dieses Giftes. Nach der Injektion — vollständige Betäubung. Der Zustand dauerte 5 Minuten, dann Erholung. Am anderen Tag tot aufgefunden. Herzstillstand in Systole, der ganze Körper gestreckt.

Ergebnis: Entweder war unser Zerkochen nicht intensiv genug oder das Spaltungsprodukt wirkt auch noch.

Es folgen Versuche mit dem Filtrat der Schwefelsäurefällung, in dem sich die Gesamtmenge des neutralen Adonidins, vielleicht aber auch noch ein Teil der Adonidinsäure befindet. Wie wir weiter unten

zeigen werden, fällt nämlich die Adonidinsäure durch Mineralsäure nicht quantitativ aus.

Blutversuche.

4 % Placentarblut (von Menschen).

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm durch Säure gef. Adonidin.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ „ „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „ „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „ „ „ „

Am anderen Tag bei II, III und IV partielle, bei V vollständige Haemolyse.

5 % Igelblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm obiges Adonidin.

Nach 10 Minuten Haemolyse.

Tierversuche.

I. Versuch.

Esculenta von 40 g erhält 1 ccm obiges Adonidin subkutan. Nach 10 Minuten Herzstillstand in Systole.

II. Versuch.

Esculenta von 40 g erhält subkutan 0,5 ccm obiges Adonidin. Nach 75 Minuten tot. Herzstillstand in Systole.

III. Versuch.

Esculenta von 40 g erhält subkutan $^1/_3$ ccm obiges Adonidin. Nach $^5/_4$ Stunde Tod unter charakteristischen Erscheinungen. Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Das Filtrat der Schwefelsäurefällung wirkt nach dem Neutralisieren noch typisch, auf Blut haemolytisch und auf das Herz im Sinne des Digitalins. Wie wir später zeigen werden, kommt die haemolytische Wirkung aber nur dadurch zustande, dass noch etwas Adonidinsäure vorhanden ist, während die Herzwirkung durch beide Stoffe bedingt wird.

Ich gehe zur Darstellung der einzelnen Stoffe (Adonidinsäure und neutrales Adonidin) aus Merckschem Adonidin durch Zusatz nur von Salzsäure statt von Schwefelsäure über.

5 ccm der schwarzen dicken Masse, welche im Wasser und Alkohol löslich ist, wurden zu 15 ccm in Wasser gelöst (I), die Lösung mit verd. H Cl gefällt. Wir nennen den Niederschlag II und das Filtrat III.

II Adonidinsäure, als braune, harzige Masse.

III neutrales Adonidin im rot-gelben Filtrat resp., wie wir noch später sehen werden, ein Gemisch von neutralem Adonidin + Adonidinsäure.

Ein Teil von I wird durch
Phosphormolybdänsäure + HCl,
Phosphorwolframsäure + HCl,
Mayers Reagens
gefällt. Die drei Niederschläge enthalten beide Substanzen.
Neutrales Bleiacetat gibt einen Niederschlag.
Bleiessig fällt die Adonidinsäure.
Bleitriacetat auch einen Teil des neutralen Adonidins.

Gereinigte Adonidinsäure. 1,0 g konz. gelöstes Mercksches Adonidin wird mit ClH gefällt. Zu der im Alkohol gelösten Fällung wird Aether zugesetzt. Es entsteht eine harzige Fällung, welche in gewogener Schale getrocknet und gewogen 0,335 g beträgt. Dieser Rückstand nochmals in wenig Alkohol gelöst, wird bromiert bis der Geruch nach Brom bleibend ist und soviel Alkohol zugefügt, dass die Lösung klar bleibt. Durch Eingiessen in Wasser fällt zum grössten Teil — nicht vollständig — die Bromadonidinsäure, d. h. die mit Brom behandelte Adonidinsäure hellgelb aus. Das Filtrat wird auf dem Wasserbad eingedampft und erweist sich fast wirkungslos. Wie sich später ergab, wirkt das Bromwasser auf die Adonidinsäure nicht umwandelnd, sondern nur sehr stark fällend. Es handelt sich also im ausgewaschenen Niederschlag nicht um Bromadonidinsäure, sondern um durch Bromfällung gereinigte Adonidinsäure. Diese ausgefällte Adonidinsäure wird ausgewaschen und bei 80° im Trockenschrank getrocknet (0,21 g), wobei sie ihr helles Aussehen z. T. einbüsst. Diese Adonidinsäure wurde im Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Natriumkarbonatlösung zu einer neutralen Flüssigkeit gelöst nnd mit dieser Lösung physiologische und chemische Versuche eingestellt.

Chemische Reaktionen:

1. Schwefelsäure gibt einen roten Ring.
2. Kilianis Reagens charakteristischen Ringe.
3. Phosphormolybdaensäure = einen flockigen Niederschlag.
4. Phosphorwolframsäure = „ „ „
5. Mayers Reagens = „ „ „
6. Dragendorffs Reagens = „ „ „
7. Salzsäure = „ „ „
8. Bromwasser = „ „ „
9. Baryumhydrat = eine flockige Ausscheidung.
10. Bleiessig bedingt einen voluminösen Niederschlag.
11. Triacetat „ „ „ „

Blutversuche,

zu denen die Adonidinsäure natürlich neutralisiert und in physiologischer Na Cl gelöst verwendet wurde.

2 % menschliches Placentarblut

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 48 mg
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 24 mg
IV. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 12 mg
V. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 6 mg
Totale Haemolyse bei allen.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4,5 „ „ „ + 0,5 cm Adonidinsäure = 0,6 mg
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 1,2 mg
IV. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ = 2,4 mg
V. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ = 3,6 mg
VI. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „ = 4,8 mg
Nach 24 Stunden bei VI und V vollständige, bei IV partielle, bei III und II keine Haemolyse.

2 % Rinderblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. Na Cl. als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 48 mg
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 24 mg
IV. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 12 mg
Totale Haemolyse bei allen, ausser I.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 48 mg
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 24 mg
IV. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 12 mg
V. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 6 mg
Totale Haemolyse bei II—V.

5 % Igelblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 6 mg
III. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 12 mg
IV. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 24 mg
V. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 „ „ = 48 mg
Bei II und III keine, bei IV und V vollständige Haemolyse.

Zwei Frösche, eine Esculenta von 40 g und eine Temporaria von 45 g Gewicht erhalten je 1 ccm = 24 mg Adonidinsäure. Unter charakteristischen Erscheinungen nach einiger Zeit Tod. Herzstillstand in Systole.

Ein dritter Frosch, Esculenta von 35 g erhält subkutan 1 ccm = 12 mg Adonidinsäure. Nach einiger Zeit Tod. Herzstillstand in Systole.

Ein vierter Frosch, Esculenta von 40 g erhält subkutan 1 ccm = 5 mg Adonidinsäure. Nach einer Stunde Tod. Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Die durch Bromfällung gewonnene Adonidinsäure erweist sich als haemolytisch wirkend und als typisches Herzmittel im Sinne des Digitalins.

Reines neutrales Adonidin. Das beim Ausfällen der obigen Adonidinsäure durch HCl erhaltene saure Filtrat des Merckschen Adonidins wird mit Phosphormolybdänsäure versetzt, der ausgewaschene Niederschlag noch feucht mit fein geriebenem Baryumhydrat im Ueberschuss zu einer Paste verrieben und diese mit Alkohol warm ausgezogen. Das Filtrat in gewogener Schale verdampft. Gewicht = 0,085 g neutrales Adonidin. In Aether löst sich der Rückstand wenig.

Chemische Reaktionen:

1. Schwefelsäure durch Unterschichten gibt einen kirschroten Ring.
2. Kilianis Reagens gibt charakteristische Ringe.
3. Bromwasser gibt keinen Niederschlag.
4. Bromwasser mit Säure (Cl H) gibt auch keinen Niederschlag.
5. Phosphormolybdänsäure
6. Phosphorwolframsäure
7. Mayers Reagens
8. Dragendorffs Reagens

} geben flockige Niederschläge.

9. Bleiacetat fällt nur einen Teil.

Versuche.

Ein Frosch, Temporaria, von 40 g erhält subkutan 1 ccm = 5 mg neutrales Adonidin. Nach einiger Zeit Tod unter charakteristischen Erscheinungen. Herzstillstand in Systole.

Ein zweiter Frosch, Temporaria, von 45 g erhält subkutan 1 ccm = 2,5 mg neutrales Adonidin. Nach 15 Minuten ist das Springen unsicher, die hinteren Extremitäten oft gestreckt; Tier bekommt Krämpfe. Die vorderen Extremitäten sind dabei angezogen, hintere gestreckt und der Kopf nach unten gebeugt. Die Krämpfe sind fortwährend zu beobachten. 5 Minuten später Brechbewegungen. Nach einer Stunde befindet sich der Frosch in Strecklage und reagiert auf mechanischen Reiz sehr wenig. Herzstillstand in Systole.

Ergebnis: Die tödliche Dose liegt unter 2,5 mg des neutralen Adonidins aus dem Merckschen Präparat.

Weitere chemische Versuche.

1 gr Merckssches Adonidin wurde mit 30 ccm Wasser gelöst und der Lösung neutrales Bleiacetat in geringem Ueberschuss zugefügt; hierbei fallen nur die Gerbstoffe und Farbstoffe aus. Das

gelbrote Filtrat von saurer Reaktion wird bei mässiger Wärme mit Schwefelwasserstoff entbleit, hierbei wird ein Teil der Adonidinsäure an das Schwefelblei gebunden, während Adonidin und eine zweite Portion der Adonidinsäure in Lösung verbleibt. Wie dies bewiesen wurde, wird weiter unten gezeigt.

Die Lösung des Adonidins und der zweiten Portion der Adonidinsäure wurde zu 60 ccm gebracht. 10 ccm davon wurden mit kohlensaurem Natron neutralisiert und zum Blutversuch verwendet.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm des Gemisches von neutr. Adonidin + der zweiten Portion der Adonidinsäure = 17 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ Na Cl, + 2 ccm = 34 mg Gemisch
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ = 51 mg „
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ = 68 mg „

Bei V und IV trat sehr bald und zwar eine vollständige Haemolyse, bei III nur partielle, bei II keine Haemolyse auf.

Auf Fischblutkörperchen wirkte das Gemisch auch haemolytisch.

45 ccm des Gemisches wurden eingedampft, der Rückstand wird mit absolutem Alkohol aufgenommen und mit der mehrfachen Menge Aether ausgefällt. Nach dem Auswaschen löste sich die Fällung zum grössten Teil sowohl in angesäuertem als in schwach alkalischem Wasser. Die abfiltrierte ätherische Lösung wurde auf dem Wasserbad verdampft. Sie enthielt auch noch etwas Substanz und zwar wohl hauptsächlich Adonidinsäure, weil das neutrale Adonidin bei Aetherzusatz leichter ausfällt.

Chemische Reaktionen mit dem Gemisch treten ganz intensiv auf.

Versuche mit der Fällung (neutrales Adonidin).

2 % Placentarblut vom Menschen.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm der Fällung.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „
V. 5 „ „ + 5 „ „ „ als zweite Kontrolle.

Am anderen Tage keine Haemolyse.

5 % Meerschweinchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. Na Cl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm der Fällung.
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „
IV. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „ „

Am anderen Tage keine Haemolyse.

Ein Frosch, Esculenta, von 35 gr mit freigelegtem Herzen — pro Minute 40 Herzkontraktionen. Er erhält subkutan 1 ccm der Fällung. Nach der Injektion fielen die Herzschläge von 40 auf 33, dann folgte Peristaltik und Arrhythmie des Herzens. Der Ventrikel wurde kleiner. Nach 25 Minuten Herzstillstand in Systole. Atmet noch und reagiert stark auf mechanischen Reiz. Erst am anderen Tage mittags um 1^{21} Tod.

Vorstehendes zeigt, dass die durch Aether gefällte Substanz nicht auf Blut, wohl aber aufs Herz wirkt. Sie bestand eben im wesentlichen aus neutralem Adonidin.

Versuche mit dem nicht durch Aether fällbaren Teil, also mit der Adonidinsäure.

5 % Meerschweinchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm Adonidinsäure = 30 mg
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ = 45 mg
Bei II partielle, bei III vollständige Haemolyse.

2 % Katzenblutkörperchen.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure = 15 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ = 30 mg
Bei II keine, bei III partielle Haemolyse.

Eine Temporaria von 65 g mit freigelegtem Herzen erhält 1 ccm = 15 mg dieser Adonidinsäure. Nach der Injektion gingen die Herzkontraktionen in 20 Minuten von 45 auf 8 herab. Peristaltik und Arrhythmie waren sehr charakteristisch. 5 Minuten später Stillstand des Ventrikels in Systole. Nach Losbinden hüpft es herum. Nach anderthalb Stunden — Tod. Das Tier erhielt 230,8 mg pro kg.

Nachdem durch vorstehendes wahrscheinlich gemacht worden war, dass das Filtrat des Bleiniederschlages noch neben dem Adonidin auch eine Portion der Adonidinsäure enthält, wurde dies direkt dadurch bewiesen, dass diese Lösung mit ClH + Bromwasser versetzt wurde. In der Tat fiel jetzt eine Substanz aus, die sich als Adonidinsäure erwies, während das neutrale Adonidin in Lösung blieb.

Ich gehe jetzt zur Besprechung der vom Bleisulfid adsorbierten ersten Portion der Adonidinsäure über.

Das Schwefelblei wird in der Wärme mit Alkohol extrahiert und hierbei die Adonidinsäure in Lösung gebracht. Das Filtrat kam auf dem Wasserbad zur Verdampfung und es resultierte eine sirupöse Substanz, in welcher wasserhelle Krystallnadeln sich ausgeschieden hatten. Dieses Gemisch, d. i. 42 mg, wurde unter Zu-

satz einiger Tropfen Natriumkarbonatlösung in Lösung gebracht, so dass 1 ccm = 4,2 mg der Adonidinsäure entspricht.

Chemische Reaktionen sind stark positiv.

Physiologische Versuche.

2 % Placentarblut vom Menschen.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäuure = 4,2 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ = 8,4 mg

Bei III trat eine vollständige Haemolyse nach 45 Minuten, bei II nach 3 Stunden totale Haemolyse.

Eine Esculenta von 40 g mit freigelegtem Herzen erhält subkutan 0,5 ccm = 2,1 mg Adonidinsäure. Nach der Injektion während einer halben Stunde gingen die Herzkontraktionen von 34 auf 25 herab. Es erfolgt eine zweite Injektion von 2,1 mg. Die zweite Injektion bedingt Peristaltik und Arythmie des Herzens bis Stillstand des Ventrikels zur Folge hatte. Am anderen Tage sind auch die Vorhöfe zum Stillstand gekommen.

Eine Temporaria von 60 g mit freigelegtem Herzen erhält subkutan 1 ccm = 4,2 mg Adonidinsäure. Nach der Injektion sinkt die Herzkontraktion von 35 auf 30, um gleich darauf von 30 auf 36 zu steigern. Der Ventrikel wurde kleiner. Nach einer Stunde erfolgte eine zweite Injektion von 4,2 mg. Es tritt Peristaltik und Arrhythmie ein, dann Stillstand des Ventrikels und schliesslich Herzstillstand in Systole am anderen Tage.

Ein Meerschweinchen von 205 g erhält subcutan 10,5 mg Adonidinsäure. Nach der Injektion unruhiges Verhalten, Speichelabfluss, Fieber und Brechneigung. Am anderen Tage lebt das Tier, aber scheinbar krank. Das zeigt, dass diese Dose nicht ausreichend ist um das Tier zu töten.

Ergebnis: Die erste Portion der Adonidinsäure hat alle Wirkungen der zweiten Portion der Adonidinsäure. Beide dürften daher identisch sein.

2. Versuche mit dem neuen hellgelben Merckschen Adonidin.

Blutversuche.

2 % Pferdeblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidin Merck = 10 mg
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „ „ = 20 mg
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „ = 30 mg
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „ „ = 40 mg
VI. 5 „ „ ——— ——— + 5 „ „ „ = 100 mg

Am anderen Tage bei II keine, bei III, IV, V und VI totale Haemolyse.

2 % Meerschweinchenblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm Adonidin Merck = 8 mg
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „ = 12 mg
IV. 5 „ „ ———————— + 5 „ „ „ = 20 mg
Am anderen Tage bei II keine, bei III und IV totale Haemolyse.

2 % Placentarblut vom Menschen.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm Adonidin Merck = 8 mg
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „ = 12 mg
Am anderen Tage keine Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgem. + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 ccm Adonidin Merck = 8 mg
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „ = 12 mg
Am anderen Tage bei III Haemolyse.

Froschversuche, mit freigelegtem Herzen der an das Brett gebundenen Tiere.

I. Versuch.

21. I. 11. 11^{45} h. Esculenta von 40 g erhält 5 mg Adonidin Merck in den Lymphsack subkutan. Pro kg 125 mg.
11^{49} h. Arrhythmie und Peristaltik.
11^{50} h. Spitze des Ventrikels ohne Kontraktion.
11^{52} h. Stillstand des Ventrikels in Systole.
12^{05} h. Herzstillstand dauert an. Nach Losbinden hüpft das Tier herum und reagiert auf Reiz.
1^{00} h. Tod.

II. Versuch.

27. I. 11. 4^{55} h. Esculenta von 45 g erhält 4 mg Adonidin Merck in den Lymphsack subkutan. Pro kg 88,8 mg.
4^{56} h. Puls 55 mit Peristaltik.
4^{58} h. Puls 48 ohne Peristaltik, Diastole des Ventrikels gross.
5^{00} h. Puls 31, Peristaltik, Spitze des Ventrikels gelähmt. Lähmung pflanzt sich nach oben fort.
5^{02} h. Stillstand des Ventrikels in Systole.
5^{04} h. Herzstillstand.
6^{00} h. Tod.

III. Versuch.

27. I. 11. 5^{15} h. Esculenta von 45 g erhält 2 mg Adonidin Merck in den Lymphsack subkutan. Pro kg 44,4 mg.
5^{17} h. Puls 55.
5^{20} h. Puls 42 mit starker wurstförmiger Peristaltik.
5^{21} h. Peristaltik.
5^{23} h. Puls 50. Spitze des Ventrikels gelähmt.
5^{25} h. Stillstand des Ventrikels in Systole.

27. I. 11. 5^{26} h. Herzstillstand in Systole, nur das linke Atrium in Diastole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum und reagiert stark auf Reiz.

6^{20} h Tod.

IV. Versuch.

27. I. 11. 5^{49} h. Esculenta von 45 g erhält 1 mg Adonidin Merck in den Lymphsack subkutan. Pro kg 22,2 mg.

5^{51} h. Puls 45, vergrösserte Diastole des Ventrikels.

5^{53} h. Puls 43, beginnende Peristaltik.

5^{54} h. Puls 40, Peristaltik und Arrhythmie.

5^{56} h. Puls 21, starke Systole des Ventrikels.

5^{57} h. Stillstand des Ventrikels in Systole.

6^{00} h. Herzstillstand in Systole, linkes Atrium in Diastole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum und reagiert stark auf mechanischen Reiz.

6^{45} h. Tod.

V. Versuch.

28. I. 11. 5^{50} h. Temporaria von 35 g erhält $^1/_2$ mg Adonidin Merck in den Lymphsack subkutan. Pro kg 14 mg.

29. I. 11. Tier wird tot aufgefunden.

VI. Versuch.

7. II. 11. 5^{15} h. Meerschweinchen von 455 g erhält 1 ccm = 4 mg Adonidin Merck subkutan. Pro kg 8,75 mg.

5^{17} h. Nach der Injektion zeigt das Tier keinerlei Krankheitserscheinungen.

5^{30} h. Zähneklappern, Speichelabfluss, Kaubewegungen, Puls 180.

5^{35} h. Zittern, Brechneigung, Kopfneigen, Urinabgang, Dyspnöe; Krämpfe besonders an den Extremitäten.

5^{43} h. Terminale Atmung. Tier liegt ohne Bewegung. Herz schlägt noch sehr schwach.

5^{45} h. Tod.

Sektion ergab nichts.

Alle vorstehenden Versuche zeigen, dass das neuere Merckschе Adonidinpräparat stark und typisch wirkt. Wir können aus den Blut-Versuchen schliessen, dass sicher auch Adonidinsäure neben dem neutralen Adonidin vorhanden ist.

Die Wirkung auf den Blutdruck wurde durch folgenden Blutdruckversuch vom 27. II. 11 dargetan. Es wurde eine Lösung von Merckschem Adonidin, 1 ccm = 2 mg, dazu benutzt.

Ein sehr kräftiges Kaninchen von 3500 gr wird ohne Narkose aufgebunden und rechts die A. carotis communis, links die V. jugularis communis präpariert und beide mit Kanülen versehen, welche zentralwärts gerichtet sind. Oberhalb der Kanülen sind beide Gefässe gebunden. Die Carotiskanüle wird mit dem Quecksilbermanometer des Ludwigschen Kymographions verbunden, als

Sperrflüssigkeit dient 25 % Magnesiumsulfatlösung. Die nachfolgenden Zahlen unter der Rubrik „Bd.“ bedeuten die Differenz der Quecksilberhöhen in den beiden Schenkeln des Manometers.

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
11^{25}	118	180	I. Injektion 1 ccm = 2 mg.
11^{28}	122		
	130		
11^{29}	132		
	110	160	
	120		Schwankt um 120.
11^{30}	110—130		
	110		
	120		
	110	155	Schwankt um 110.
11^{32}	110		II. Injektion 1 ccm = 2 mg.
	120		
	126		
	110—120		
	120	160	
11^{33}	116		
	110		
	110		
	110—130	140	
	116	160	III. Injektion 1 ccm = 2 mg.
11^{34}	100—124		
	100—120		
	110		
	110		
11^{35}	110	160	
	100		
11^{36}	106	140	
	110		
11^{37}	100		
	90—100	135	
11^{38}	100		IV. Injektion 2 ccm = 4 mg.
	110		
	120		
	130		
	130	152	
11^{39}	140		
	140		
	140	160	
	140		
	114		
	150		
	140	160	

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
11^{40}	140		
	140		
	140		
	140	166	
11^{41}	130		
	120		
	110	170	Schwankt um 110.
	100	160	
11^{42}	110—120		
	100		
	96	160	Schwankt um 96.
11^{43}	90		Schwankt um 90.
	90—100		
	86		
11^{44}	90	160	
	80		Schwankt um 80.
11^{45}	74		Schwankt um 74.
11^{46}	76	160	
	70		Schwankt um 70.
11^{47}	70	156	Schwankt um 70.
11^{48}	70	160	Schwankt um 70.
11^{49}	68	140	Schwankt um 68.
11^{51}	70	140	Schwankt um 70.
11^{53}	66	146	
11^{54}	68	160	Arrhythmie.
11^{56}	64	160	
11^{57}	64	160	
11^{59}	80	160	
12^{00}	70	160	Schwankt um 70.
12^{02}	70	172	
12^{03}	74	160	
12^{05}	76	160	
12^{06}	80	160	
12^{07}	80		
12^{08}	84		V. Injektion 1 ccm = 2 mg.
12^{09}	84	172	
12^{10}	76	160	
12^{12}	86	160	
12^{13}	80	160	
12^{14}	88	172	
12^{15}	86	172	
12^{17}	86	166	
12^{22}	80		
12^{23}	80		VI. Injektion 2 ccm = 4 mg.
	100		

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
12^{23}	110		
	120		
	130		
	140		
12^{24}	170		
	180		
	180		
	180		Arrhythmie.
12^{25}	180		
12^{26}	176		
	170	172	Kurve.
12^{27}	160		
	164		Arrhythmie; Schwirren des Herzens zu fühlen.
	156		
12^{28}	150		
12^{29}	146		
12^{30}	140	166	
12^{31}	134		
	130		
12^{32}	136		
12^{33}	120	164	
12^{34}	112		Das Herz wird schwach.
12^{35}	110		Kurve undeutlich. Herz sehr schwach.
12^{36}	100		Krämpfe.
	90		
	60		
	50		Tod.
12^{37}	20		
	0		

Ergebnisse: Das Tier erhielt vom Merckschen Adonidin sechs Injektionen, von denen zwei zu 4 mg, die übrigen zu 2 mg, im ganzen 16 mg. Der Blutdruck betrug im Durchschnitt vor der Injektion 118. Nach der ersten Injektion stieg er für kurze Zeit bis auf 132 an, um dann wieder zu sinken. Nach der zweiten Injektion wiederum ein Ansteigen von 110 auf 126, dann wieder Absinken. Nach der dritten Injektion kein auffallendes Steigen, daher bei der vierten Injektion die doppelte Dose, welche ein beträchtliches Steigen bis auf 150 zur Folge hat, worauf ein Abfallen langsam aber stets bis auf subnormale Werte, nämlich, auf 64 erfolgte, dann langsam wieder Ansteigen, aber nicht zur Norm, sondern nur bis 80. Eine neue Injektion von 2 mg vermochte jetzt keine wesentliche Steigerung hervor-

zurufen, wohl aber eine doppelt so starke von 4 mg, bei der der Druck auf 180 stieg, um jedoch alsdann letal abzufallen. Man sieht also, dass unser Präparat anfangs schon in Dosen von 2 mg, später wenigstens in Dosen von 4 mg Blutdrucksteigerung hervorruft. Diese Steigerung tritt selbst dann noch ein, wenn der Blutdruck vor der Injektion bereits auf subnormale Werte gesunken ist. — Was den Puls anlangt, so ist unser Versuch nicht durchweg verwertbar; immerhin ist das Stadium der Vagusreizung doch ausgesprochen, indem nach der ersten Injektion der Puls von 180 auf 155, und nach der zweiten auf 140, und nach der dritten wieder auf 140 zurückgeht. Nach der späteren Injektion ist keine wesentliche Pulsabnahme mehr zu konstatieren. Es ist also wohl anzunehmen, dass der Vagus dabei schon gelähmt ist. — Die tödliche Dose betrug 4,6 mg pro kg bei allmähliger Injektion. Bei Einspritzung auf einmal würde die tödliche Dose natürlich viel kleiner ausgefallen sein.

Die Sektion ergab makroskopisch nichts, mikroskopisch aber Folgendes:

Gefrierschnitt, Sudanfärbung. Alle Muskelfasern des Herzens enthalten reichlich feintropfiges Fett, das stellenweise reichlicher ist und dann in etwas grösseren Tropfen auftritt. In der Muskulatur sind einige kleine kapillare Blutungen zu sehen, sonst nichts auffälliges.

Ein zweiter Blutdruckversuch vom 1. III. 11 mit Merckschem Adonidin, 1 ccm = 4 mg.

Ein Kaninchen von 2513 g Gewicht. Präparation wie bei Versuch I, nur wird die Arterie und Vene derselben Seite und zwar der linken benutzt.

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{48}	90	216	
10^{54}	80	200	I. Injektion 1 ccm = 4 mg.
	120		
	130		
	140		
	130		
	140		
	140	208	
	150		
	150		
10^{55}	150		
	140		

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
10^{55}	120		
	140		
10^{56}	130		Schwankungen um 130.
	130	108	
	130	96	Puls sehr verlangsamt.
	130	96	Schwankungen um 130.
10^{57}	130	92	
	130	76	Puls sehr ausgebildet.
10^{58}	130	72	
	130	68	Immer noch sehr grosse Pulse.
	130—110	64	
	100	68	Puls wird unregelmässig.
10^{59}	110—120	92	Schwankung um 110—120.
11^{00}	110—120	200	Vaguslähmung. Puls schlägt um, wird sehr klein.
	100	240	Zweite Reihe der Kurve.
11^{01}	110	200	
	110		
11^{02}	104	200	II. Injektion 1 ccm = 4 mg.
	90		
	90		
	90		
11^{03}	96	120	
	96—104	120	Puls gross.
11^{04}	88—92	120	
	92		
	94	112	Puls immer noch gross und langsam.
11^{05}	80	100	
	80		
11^{06}	80		
	70		
	90		
11^{07}	70	152	
	90	192	
	90		
	90	160	
11^{08}	60		III. Injektion 1 ccm = 4 mg.
	80		Kolossale Pulsverlangsamung.
	80		
	80		Schwankt nach oben bis 60, nach unten bis 100.
	80	72	Enorme Pulsverlangsamung.
11^{09}	80		Schwankend.
	60	88	Stadium der grossen Pulse vorüber.
	70	140	
11^{10}	64		
	64		

T.	Bd. Im Durchschnitt	P.	Bemerkungen.
11^{10}	50—80		Schwankend.
	56—80		
11^{11}	70	160	
11^{12}	50—60		
	50—70	140	
11^{13}	50	164	
	40		
	40—60		Schwankend.
11^{14}	50—60		
	50—70	160	
	60—70		
11^{15}	80		
	90	180	
	82		
	80		
	80	160	
11^{16}	80		IV. Injektion 1 ccm = 4 mg.
	80		
11^{17}	80		
	80	180	
	90		Leichte Zuckungen.
11^{18}	82	168	
	70—80		
	60—70	80	Pulsverlangsamung.
	50—100		Schwankend.
11^{19}	60—80		Puls ist nicht zu zählen.
	80		
11^{20}	80—90		Puls unregelmässig, aber langsam.
	90		Blutdruck um 90.
11^{21}	90	80	
	80—90		
	80—100	80	Arrhythmie.
11^{22}	90—100		
	90—104		Puls unregelmässig, aber langsam.
	80—110	88	Grosse Schwankungen.
11^{23}	90 110		Puls langsam.
11^{24}	90		V. Injektion 1 ccm = 4 mg.
	80—90		Puls kaum zu fühlen.
11^{25}	90		Puls wird unfühlbar.
11^{26}	30		
	20		
	60		
	40		Krämpfe.
	30		
	20		Erstickungskrämpfe.
	0		Tod.

Ergebnisse: Der durchschnittliche Blutdruck vor der Injektion betrug 90. Auf 4 mg Merckschen Adonidins stieg der Blutdruck auf 150, während gleichzeitig der Puls sich von 216 auf 64 verlangsamte. Diese sehr verlangsamten Pulse waren ausserordentlich gross und kräftig. Sie sind auf einer aufgenommenen Kurve ausserordentlich schön wahrzunehmen. 6 Minuten nach der Injektion ging die hochgradige Vagusreizung plötzlich in Vaguslähmung über und der Puls stieg von 64 auf 240. Die Uebergangsstelle ist auf der aufgenommenen Kurve deutlich zu sehen. Aber diese Lähmung hält gar nicht lange vor, denn sehr bald nimmt der Puls wieder die Frequenz an, welche er vor der Injektion gehabt hatte, auch der Blutdruck ist wieder ziemlich normal. — Es erfolgt daher eine zweite Injektion, die wie die erste 4 mg beträgt. Der Blutdruck steigt danach nicht, sondern fällt auf 70, um sich langsam auf 90 wieder einzustellen. Der Puls zeigt auch nach dieser Injektion die charakteristische Verlangsamung von 200 auf 100, um bald darauf wieder auf 160 anzusteigen. Es erfolgt die dritte Injektion von 4 mg und zum dritten Male fällt der Puls rapid und zwar bis auf 72. Der Blutdruck wird auch nach dieser dritten Injektion nicht gesteigert. — Auf der Kurve sieht man wiederum sehr deutlich die enorme Pulsverlangsamung, erkennt aber, dass die Pulse dikrot und polykrot sind. 3 Minuten später ist die Pulsfrequenz bereits wieder 160, zum Beweis, dass der Vagus kaum noch erregt ist. — Es erfolgt die vierte Injektion von 4 mg. Auch diesmal kein Ansteigen des Blutdrucks, aber auch kein Absinken, dagegen wiederum enorme Verlangsamung des Pulses von 168 auf 80. — Die fünfte Injektion von 4 mg bringt wiederum kein Ansteigen des Blutdrucks, wohl aber ein Abfallen derselben zur Abscisse und Tod unter Krämpfen. Der Puls war nach dieser Injektion so schwach, dass er weder am Quecksilber zu zählen, noch am Herzen sicher wahrnehmbar war. Die tödliche Dose betrug 20 mg im Ganzen, d. h. 8 mg pro kg, aber die Lähmung des Blutdrucks trat schon nach der zweiten Injektion ein, d. h. nach 3,2 mg pro kg. Vermutlich würde auch diese Dose schon das Tier, wenn auch langsam, getötet haben.

Die Sektion ergab makroskopisch nichts, aber mikroskopisch zeigte das Herz denselben Befund wie das erste Herz. Reichlicher Fettgehalt und einige capillare Blutungen.

Chemische Verarbeitung des neueren Präparates von Merck.

Erste Verarbeitung. — 1 g des gelblichen Pulvers des Merckschen Adonidin wurde in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, dann wurden 5 ccm gesättigtes Bromwasser und 1 ccm verd. HCl zugefügt, wobei ein reichlicher Niederschlag I eintrat, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es musste aus Adonidinsäure bestehen. Das Filtrat vom Niederschlag I wurde von neuem mit Bromwasser im Ueberschuss versetzt, wobei ein neuer reichlicher Niederschlag II eintrat. Auch dies musste Adonidinsäure sein. Das Filtrat vom Niederschlag II wurde nochmals durch Bromwasser gefällt, hierbei sehr geringer Niederschlag III erhalten. Auch dies musste Adonidinsäure sein. Die Niederschläge wurden unter Zusatz von kohlensaurem Natron gelöst, Niederschlag I, zu 10 ccm, Niederschlag II zu 5 ccm und Niederschlag III zu 5 ccm. Das endgültige Filtrat aus den drei Niederschlägen wurde neutralisiert, es betrug 35 ccm. Da es mit Bromwasser keine Fällung mehr gab, wurde geschlossen, dass es nur noch neutrales Adonidin als wirksamen Bestandteil enthalten könnte.

Versuche mit dem Niederschlage I.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Niederschlag I.
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „
Totale Haemolyse bei II und III.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Niederschlag I.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
Totale Haemolyse bei II und III.

Tierversuch.

10. VII. 11. 5^{20} h. Esculenta von 45 g erhält 0,5 ccm Niederschlag I subkutan. Herzschläge vor der Injektion 60 pro Minute.
5^{23} h. 50 Herzschläge.
5^{26} h. 46 Herzschläge, beginnende Peristaltik.
5^{27} h. Prachtvolle Peristaltik.
5^{28} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
5^{40} h. Tod.

Ergebnis: Niederschlag I hat alle Eigenschaften der Adonidinsäure, d. h. er wirkt haemolytisch und typisch auf das Herz.

Versuche mit dem Niederschlage II.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Niederschlag II.
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 2 „ „
Totale Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Niederschlag II.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
Totale Haemolyse.

Tierversuch.

11. VII. 11. 5^{04} h. Esculenta von 40 g erhält 0,5 ccm Niederschlag II subkutan. Herzschläge von der Injektion 56 pro Minute.
5^{05} h. 54 Herzschläge.
5^{07} h. 50 Herzschläge, beginnende Peristaltik.
5^{08} h. 46 Herzschläge, prachtvolle Peristaltik.
5^{09} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft es herum.
5^{34} h. Tod.

Ergebnis: Auch Niederschlag II besteht aus Adonidinsäure.

Versuche mit dem Niederschlage III.

Blutversuch.

2 % menschliches Placentarblut

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Niederschlag III.
III. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „ „
Bei II nur partielle, bei III folgt volle Haemolyse.

Tierversuch.

13. VII. 11. 9^{26} h. Esculenta von 45 g erhält 0,5 ccm Niederschlag III subkutan. Herzschläge vor der Injektion 60 pro Minute.
9^{28} h. 58 Herzschläge.
9^{30} h. 56 „
9^{39} h. 46 „ , Peristaltik.
9^{55} h. 42 „
10^{20} h. Herzstillstand in Systole Nach Losbinden hüpft das Tier zunächst noch herum.
11^{15} h. Tod.

Ergebnis: Niederschlag III war sehr gering. Es gelang damit zwar noch der Herzversuch, der Blutversuch aber nur unvollkommen. Auch hier dürfte Adonidinsäure, aber nur in sehr geringer Menge, vorliegen.

Versuche mit dem Filtrat.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I.	5 ccm	Blutgemisch	+	5 ccm	phys.	NaCl,	als	Kontrolle.		
II.	5 „	„	+	4 „	„	„	+	1 ccm	Filtrat.	
III.	5 „	„	+	3 „	„	„	+	2 „	„	
IV.	5 „	„	+	2 „	„	„	+	3 „	„	
V.	5 „	„	+	1 „	„	„	+	4 „	„	
VI.	5 „	„		———			+	5 „	„	

Keine Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I.	5 ccm	Blutgemisch	+	5 ccm	phys.	NaCl,	als	Kontrolle.		
II.	5 „	„	+	4 „	„	„	+	1 ccm	Filtrat.	
III.	5 „	„	+	3 „	„	„	+	2 „	„	
IV.	5 „	„	+	2 „	„	„	+	3 „	„	
V.	5 „	„	+	1 „	„	„	+	4 „	„	
VI.	5 „	„		———			+	5 „	„	

Keine Haemolyse.

Tierversuch.

11. VII. 11. 5^{35} h. Temporaria von 50 g erhält 0,5 ccm des Filtrates subkutan. Herzschläge vor der Injektion 66 pro Minute.
5^{36} h. 66 Herzschläge.
5^{40} h. Peristaltik.
5^{49} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
6^{20} h. Tod.

Ergebnis: Unserer Voraussetzung entsprechend lieferte das durch Bromwasser nicht mehr fällbare Filtrat nur noch das Wirkungsbild des neutralen Adonidins d. h. Herzwirkung ohne Haemolyse.

Zweite Verarbeitung des neueren Merckschen Adonidinpräparates.

1 g des käuflichen Präparates wurde in 100 ccm Wasser gelöst, mit neutralem essigsauren Blei im geringen Ueberschuss versetzt, der wertlose Niederschlag weggeworfen und die klar filtrierte Lösung mittelst Schwefelwasserstoffes entbleit. Der dabei entstehende Schwefelbleiniederschlag N wurde mittelst Filtration von der wasserklaren bleifreien Flüssigkeit F getrennt. N lieferte durch Auskochen mit Alkohol eine erste Portion Adonidinsäure, die durch Adsorption mit dem Schwefelblei niedergerissen war. Die Flüssigkeit F lieferte bei überschüssigem Zusatz von verd.

ClH und reichlichen Mengen von Brom einen Niederschlag, der eine zweite Portion der Adonidinsäure enthielt. Das Filtrat davon enthielt neutrales Adonidin völlig frei von Adonidinsäure.

Versuche mit der Portion der Adonidinsäure, welche am Bleisulfid adsorbiert war.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
Nach einer Stunde beim Gläschen III totale Haemolyse.
Nach drei Stunden beim Gläschen II totale Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Adonidinsäure.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
Nach zwei Stunden totale Haemolyse bei II und III.

Tierversuch.

13. VII. 11. 10^{30} h. Esculenta von 40 g erhält 0,5 ccm Adonidinsäure subkutan. Herzschläge vor der Injektion 66 pro Min.
10^{43} h. 64 Herzschläge
10^{55} h. 60 „
10^{59} h. Peristaltik.
11^{15} h. 50 Herzschläge.
11^{30} h. 26 „
11^{40} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
12^{15} h. Tod.

Ergebnis: Die von Bleisulfid adsorbierte Portion der Adonidinsäure wirkte typisch auf Blut und aufs Herz.

Versuche mit der Portion der Adonidinsäure, welche erst durch Brom niedergeschlagen wurde.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Bromniederschlag
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
Nach zwei Stunden totale Haemolyse bei II und III.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle,
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Bromniederschlag
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „

Nach zwei Stunden totale Haemolyse bei II und III.

Tierversuch.

13. VII. 11. 10^{47} h. Esculenta von 35 g erhält 0,5 ccm Adonidinsäurebromniederschlag subkutan. Herzschläge vor der Injektion 76 pro Minute.
10^{51} h. = 72 Herzschläge.
10^{56} h. = 66 „ , beginnende Peristaltik.
10^{59} h. = 62 „
11^{00} h. Prachtvolle Peristaltik.
11^{05} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft das Tier herum.
11^{40} h. Tier tot.

Ergebnis: Die nicht durch Bleisulfid, sondern erst durch Brom gefällte Portion der Adonidinsäure wirkte ebenfalls typisch sowohl aufs Blut als auf das Herz.

Versuche mit dem Filtrat der Bromfällung.

Blutversuche.

2 % menschliches Placentarblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Filtrat.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ ——— ——— + 5 „ „

Keine Haemolyse.

2 % Kaninchenblut.

I. 5 ccm Blutgemisch + 5 ccm phys. NaCl, als Kontrolle.
II. 5 „ „ + 4 „ „ „ + 1 ccm Filtrat.
III. 5 „ „ + 3 „ „ „ + 2 „ „
IV. 5 „ „ + 2 „ „ „ + 3 „ „
V. 5 „ „ + 1 „ „ „ + 4 „ „
VI. 5 „ „ ——— ——— + 5 „ „

Keine Haemolyse.

Tierversuche.

13. VII. 11. 10^{00} h. Esculenta von 40 g erhält 0,5 ccm des Filtrats subkutan. Herzschläge vor der Injektion 68 pro Minute.
10^{03} h. = 66 Herzschläge.
10^{05} h. = 20 „ , prachtvolle Peristaltik.
10^{07} h. Herzstillstand in Systole. Nach Losbinden hüpft es herum.
10^{30} h. Tier tot.

Ergebnis: Die von Adonidinsäure völlig befreite Lösung des Merckschen Adonidins enthält nur noch eine aufs Herz, aber nicht mehr aufs Blut wirkende Substanz, nämlich unser neutrales Adonidin.

Schlusswort.

In allen Extrakten aus Adonis vernalis sowie im alten und im neuen Merckschen Adonidin lassen sich zwei im Sinne des Digitalins auf das Herz wirkende glykosidische Substanzen nachweisen. Falls man bei der Darstellung von der Pflanze selbst ausgeht, empfiehlt es sich nach dem S. 320 gegebenen Schema zu verfahren. Bei Verarbeitung des bis jetzt besten Präparates des Handels, d. h. des neueren Merckschen Adonidins, kann man zur Trennung den Umstand benutzen, dass die eine Substanz, welche wie die Quillajasäure einen schwach sauren Charakter hat, sich durch Bromwasser und einige Tropfen Mineralsäure ausfällen lässt. Ich nenne diese Substanz Adonidinsäure. Während Bromwasser viele Glykoside rasch zersetzt und unwirksam macht, schädigt es die Wirkungen der Adonidinsäure nicht. Das durch Brom nicht fällbare zweite Glykosid nenne ich neutrales Adonidin. Auf dieses beziehen sich die Angaben der meisten Autoren über die wirksame Substanz unserer Pflanze. Die Wirkung der beiden Glykoside aufs Herz ist sich ähnlich; die Adonidinsäure besitzt aber auch noch haemolytische Wirkung, die dem neutralen Adonidin völlig abgeht. Auch hinsichtlich der Farbenreaktionen und hinsichtlich des Verhaltens zu Alkoholäther unterscheiden sich die beiden Glykoside. Ich hoffe durch meine Arbeit den Anstoss dazu gegeben zu haben, dass diese beiden Stoffe getrennt in den Handel kommen und einzeln an überlebenden Organen sowie am Krankenbett weiter geprüft werden. Unser Institut wird darüber weitere Mitteilung machen.